

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 - N° 211

*Du Traitement
de la
PHARYNGITE CHRONIQUE
par
l'HÉPARINE
en Applications Locales*

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROBERT CAMPAN

né le 3 Septembre 1933

à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553605_0085

**DU TRAITEMENT
DE LA
PHARYNGITE CHRONIQUE
PAR
L'HÉPARINE
EN APPLICATIONS LOCALES**

Année 1960 - N° 211

*Du Traitement
de la
PHARYNGITE CHRONIQUE
par
l'HÉPARINE
en Applications Locales*

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Novembre 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROBERT CAMPAN

né le 3 Septembre 1933

à LYON



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE - Doyen M. H. HERMANN
Correspondant de l'Institut
Assesseur M. M. LEVRAT

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.
Clinique urologique	CIBERT.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.....	DECHAUME.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires	FROMENT.
Clinique médicale C	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale..	ENSELME.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.
Clinique de chirurgie orthopé- dique et chirurgie infantile ..	GUILLEMINET.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD.
Médecine du travail	BOURRET.
Clinique médicale A	LEVRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Biologie médicale et pharmaco- dynamie	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceu- tique	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie	DREVON.
Médecine légale et déontologie..	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exo- tique	COUDERT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN.
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique de dermatologie, syphi- ligraphie et allergologie	THIERS.
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.
Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL J.
Cancérologie	DARGENT.
Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie générale et expéri- mentale	GIRARD P.
Anatomie	LATARJET.
Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Thérapeutique	GIRARD M.
Pathologie médicale	VACHON.
Physio-pathologie des voies res- piratoires	GALY.
Histologie	KEHL.
Radiologie	PAPILLON.
Clinique des maladies infec- tieuses et bactériologie	X...
Hydrologie thérapeutique, clima- tologie et écologie sociale ...	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie Pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.
Parasitologie	ROMAN.
Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CIER J.-F.
Physiologie	CHATONNET.
Pharmacie et Pharmacologie	CIER A.
Chimie organique et toxicologie.	PERROT.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM. FERROLDI.
Chimie biologique et médicale..	CREYSSEL R.
Anatomie	DUROUX.
Thérapeutique	BRETTE.
Histologie	IDUMONT L.
Hygiène	THIVOLET J.
Parasitologie	GARIN J.-P.
Physique	MORET.
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LECUIRE.
Cardiologie	GONIN.
Obstétrique	MATHIEU J.
Orthopédie	MARION Joseph.
Propédeutique médicale	PONT.
Pathologie médicale	VIGNON.
	REVOL Louis.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT
	de BEAUJEU.
Médecine générale	TRAEGER.
Pathologie chirurgicale	GUILLEMIN.
Obstétrique	BURTHIAULT.
Pédiatrie et Puériculture	FRANÇOIS.
Médecine générale	GUINET.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT.
Chirurgie générale	MARION Pierre.
Chirurgie générale	MICHAUD.
Maladies infectieuses	MONNET.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.
Stomatologie	FREIDEL.
Médecine générale	PLAUCHU.
Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Médecine légale	COLIN.
Neurologie	GUYOTAT.
Obstétrique	DUMONT Martial.
Urologie	DURAND Louis.
Chirurgie générale	FRANCILLON.
Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Chirurgie générale	de MOURGUES.
Chirurgie générale	SAUBIER.
Dermatologie	COLOMB.
Médecine du Travail	TOLOT.
Neurologie et Psychiatrie	SCHOTT.
Ophthalmologie	BONAMOUR.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. Mounier-Kuhn P. ; Gignoux M. ; Brette R. ; Revol L.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE :

En témoignage de ma profonde tendresse et de ma gratitude.

A MA FEMME :

Son amour et sa compréhension sont des biens précieux.

A JEAN-GUY ET FABIENNE

A MON FRERE :

En témoignage des liens puissants qui nous unissent.

A TOUS LES MIENS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOUNIER-KUHN
Professeur de Clinique oto-rhino-laryngologique

Il nous a fait un grand honneur en acceptant de juger notre Thèse.

Nous lui exprimons ici notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIGNOUX
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

Il nous a toujours aimablement accueilli et conseillé, lors de la rédaction de ce modeste travail, auquel il a bien voulu s'intéresser.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE
Médecin des Hôpitaux

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL
Médecin des Hôpitaux

Hommages respectueux.

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI MARTIN

Nous espérons qu'il trouvera dans ce travail qu'il nous a confié et qu'il a guidé, la preuve de notre gratitude pour l'extrême bonté dont il a fait preuve à notre égard et l'expression de notre attachement et de notre profond respect.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL DE ROANNE :

MADAME LE DOCTEUR CHATTOT
MADAME LE DOCTEUR DUBOIS
MONSIEUR LE DOCTEUR BOUYSET
MONSIEUR LE DOCTEUR CHATTOT
MONSIEUR LE DOCTEUR DEPIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR MARGOTTON

Ils nous ont appris notre métier. Qu'ils
trouvent ici l'expression de notre gra-
titude et nos hommages respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR AMBRE
MONSIEUR LE DOCTEUR DE BARRIN
MONSIEUR LE DOCTEUR BRESSAN
MONSIEUR LE DOCTEUR DUC
MONSIEUR LE DOCTEUR FUMOUX
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUTORBE
MONSIEUR LE DOCTEUR LAVOIEPIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR SILBERMANN.

Ils nous ont fait, occasionnellement,
bénéficier de leurs connaissances.
Hommages respectueux.

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL DE ROANNE

INTRODUCTION

La thérapeutique héparinique par voie générale est entrée dans le domaine de la pratique courante. Il n'en est pas de même de son emploi comme traitement local. L'héparine est cependant utilisée sous cette forme dans certaines spécialités : ophtalmologie et dermatologie par exemple. L'application d'un tel traitement aux pharyngites chroniques est venue de la constatation fortuite d'une amélioration remarquable, sous l'influence de ce traitement donné sous forme d'héparine lipocaïque, dans un cas de bourdonnements d'oreille. Ce malade se plaignait depuis des années d'un « vieux mal de gorge » ; il eut la surprise d'en observer l'amélioration considérable, alors que toute autre thérapeutique s'était avérée inefficace.

Il fut dès lors entrepris un large emploi de l'héparine dans cette affection rebelle. Nous en rapporterons ici les résultats.

Le plan de ce travail sera le suivant :

1° Rappel des notions cliniques concernant les pharyngites chroniques : formes cliniques et diagnostic.

2° Notions essentielles concernant l'héparine : sa découverte ; sa composition ; ses propriétés chimiques ; son extraction ; ses différentes actions.

3° Les observations :

- a) Remarques préliminaires ;
- b) Les observations proprement dites ;
- c) Commentaires ;
- d) Essai d'explication des améliorations obtenues.

4° Les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Formes cliniques et diagnostic de la Pharyngite chronique

« Sous la dénomination de pharyngite chronique, il faut entendre des lésions non spécifiques, ni tumorales qui peuvent se produire au niveau de la muqueuse pharyngée et des tissus sous-jacents (glandes et muscles). Elles donnent à la longue des modifications de type hypertrophique ou atrophique, s'accompagnant parfois de troubles de la sécrétion des glandes muqueuses ». Nous retrouverons tout à l'heure les différents types lésionnels, dans l'étude des diverses formes anatomo-cliniques : catarrhales, hypertrophiques et atrophiques.

Le terme de pharyngite chronique facilement employé en clinique, recouvre souvent des affections diverses et mal étiquetées. A vrai dire, il s'agit d'une question peu connue et mal étudiée dans les traités classiques. Il n'en reste pas moins vrai que par sa fréquence et les troubles fonctionnels qu'elle provoque, la pharyngite chronique mérite une place importante, non seulement dans le cadre de la spécialité oto-rhino-laryngologique, mais aussi dans le domaine plus étendu de la médecine générale.

Le but modeste de notre étude est d'essayer une classification et un essai de démembrement de cette affection, qui pourra permettre une thérapeutique plus efficace.

La pharyngite chronique peut s'observer chez le jeune, où elle revêt en générale la forme catarrhale ; mais elle est le plus souvent l'apanage de l'âge adulte vers la cinquantaine, ce qui expliquera justement, comme nous le verrons, l'importance de son diagnostic différentiel.

LES FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques des pharyngites chroniques peuvent être multipliées, elles l'ont été ; mais nous pensons que cette multiplication des tableaux symptomatiques, souvent voisins et artificiellement individualisés, n'est pas nécessaire et ne peut que nuire.

Sans négliger pour autant les notions généralement admises et sans vouloir imposer une classification limitative, nous pensons pouvoir grouper l'ensemble des aspects cliniques de la pharyngite chronique sous les rubriques suivantes :

- 1° La pharyngite congestive hypertrophique,
- 2° La pharyngite secrétante,
- 3° La pharyngite sèche atrophique,
- 4° La pharyngite croûteuse.

Mais avant d'entrer plus avant dans la description de *ces différentes formes cliniques, qui correspondent aux divers aspects de l'examen du pharynx*, il est utile de décrire dans un tableau d'ensemble les signes fonctionnels attirant l'attention du malade sur son pharynx, signes subjectifs souvent bien plus riches que les signes objectifs parfois très discrets fournis par l'examen le plus minutieux.

Les signes fonctionnels de la Pharyngite chronique

Ce sont les premiers en date et ils constituent l'essentiel de la maladie, car sans eux l'attention ne serait pas attirée sur le pharynx et cette pharyngite latente n'intéresserait personne.

Le malade accuse *une impression de gêne*, qu'il compare à celle provoquée par un corps étranger ; il la situe sans précision entre « le nez et la gorge » ou « dans la gorge ». Il pense parfois avoir un cheveu, un « fragment d'aliment qui serait resté accroché » et les corps étrangers fantômes bien connus des O.R.L. ont

souvent comme cause, une pharyngite chronique à début sub-aigu.

Cette sensation de gêne peut s'accompagner d'une *certaine douleur*. Cette douleur est plus ou moins manifeste ; il peut s'agir d'une simple cuisson passagère mais récidivante, d'une impression de brûlure plus ou moins diffuse, parfois d'une sensation de piquûre en un point précis, ou bien encore d'un fourmillement avec exacerbation douloureuse manifeste. Lorsque la douleur est importante, elle peut s'irradier à distance. L'irradiation douloureuse aux régions cervicales pose le problème d'une réaction ganglionnaire à distance. L'otalgie réflexe est assez souvent observée, moins fréquemment que dans l'amygdalite ; elle peut faire suspecter une poussée de surinfection pharyngo-amygdalienne, de même que l'irradiation à la base de la langue. Enfin, il n'est pas rare d'entendre un malade se plaindre d'une douleur pré-thyroïdienne semblant intéresser le corps thyroïde lui-même et à ce sujet, il n'est pas inutile de signaler la possibilité d'une thyroïdite subaiguë ou chronique dont le point de départ ne doit pas être recherché ailleurs que dans une poussée infectieuse rhino-pharyngienne.

Aux signes fonctionnels précédents peuvent s'associer un certain nombre de symptômes inconstants d'accompagnement. *Le râclement* est une réaction assez souvent observée, surtout chez les sujets rapidement intolérants ; ce râclement devient une habitude et par l'irritation qu'il produit, peut entraîner une hyperesthésie créatrice d'un véritable cercle vicieux, qui sera d'autant plus difficile à rompre qu'il sera plus ancien. Ce râclement revêt un aspect variable suivant les régions irritées.

Il peut s'agir d'un simple hémage en cas de gêne nasopharyngée. Si l'étage intéressé est l'oro-pharynx, le malade peut utiliser divers procédés pour se « gratter » le fond de la bouche ; le plus souvent, il émet un croassement désagréable correspondant à un gargarisme à sec. S'agit-il du pharyngo-larynx ? La toux est utilisée avec toutes ses variantes. Toux suivie de râclement, toux répétée, moniliforme, exaspérante ou bien encore, en quintes brèves, plus ou moins espacées, rappelant la trachéite spasmodique.

L'enrouement vient quelquefois signifier la participation du

larynx à une atteinte diffuse pharyngo-laryngée. Ce peut être aussi la conséquence de la toux ou du râclement.

Ces manifestations pharyngées peuvent être très variables dans leur intensité et leur durée ; parfois, elles évoluent par paroxysmes prenant une allure aiguë sur un fond chronique, parfois la crise apparaît alors que rien ne la fait prévoir, elle disparaît alors aussi rapidement qu'elle est apparue. Dans ce dernier cas, elle évoque la manifestation allergique, d'autres signes peuvent orienter le diagnostic dans ce sens : impression de cuisson ou de picotement dans la trompe d'Eustache et dans l'oreille obligeant le sujet à des mouvements de déduction du maxillaire inférieur en même temps qu'il se malaxe le masseter ou le conduit auditif externe, irritation de la muqueuse nasale, des conjonctives, etc...

L'importance des signes fonctionnels ne correspond pas aux données de l'examen objectif, tel malade se plaignant de troubles considérables ne présente aucun aspect pathologique évident, tel autre, au contraire, n'accusant que des symptômes bénins, offre à l'examen un aspect nettement pathologique.

Cet examen permet de mettre en évidence des formes cliniques très différentes.

1° La pharyngite congestive et hypertrophique

La pharyngite congestive se caractérise par une *rougeur diffuse du pharynx*, la muqueuse est hyperhémiee et présente parfois une vascularisation de surface plus ou moins considérable. L'ensemble de la région pharyngée est atteint par ce processus congestif, on peut noter la participation du voile du palais, de la région amygdalienne, des piliers, parfois la rougeur est plus localisée, limitée à la paroi postérieure de l'oropharynx et ne peuvent être intéressées par ailleurs que la luette ou les piliers antérieurs, ou l'amygdale elle-même.

Cet aspect de pharyngite congestive proprement dite peut s'enrichir de l'apparition de nombreux *follicules lymphoïdes* plus ou moins hypertrophiés, c'est alors la pharyngite congestive et hypertrophique. Ces follicules lymphoïdes apparaissent sous l'aspect de granulations turgescents, rouges, roses ou grisâtres, bordées de fines ramuscules vasculaires. Répartis surtout au

niveau de l'oro-pharynx, un simple abaisse-langue permet de les bien voir. Ils peuvent être peu nombreux, nettement isolés et espacés les uns des autres. Parfois, au contraire, ils sont confluent et paraissent se souder les uns aux autres. Dans ces cas, si leur situation prédomine sur les parois latérales, ils réalisent un épais bourrelet longitudinal, fusiforme, situé derrière les piliers postérieurs, en les débordant lors de la contraction du voile. Ils simulent un troisième pilier désigné sous le nom de « *faux pilier* ». Pharyngite congestive et pharyngite hypertrophique sont très souvent associées.

Dans certains cas et principalement lorsque l'élément infectieux est prédominant, on peut noter une importante participation de l'amygdale qui peut aller jusqu'à revêtir l'aspect de l'amygdalite cryptique chronique. Parfois, enfin, les troubles congestifs peuvent s'étendre aux fosses nasales en déterminant un certain degré de gêne respiratoire ou au larynx dont la participation se révèle par un enrouement ou une simple gêne à l'émission vocale.

L'hyperesthésie locale rend l'examen très difficile car l'essai de laryngoscopie ou de rhinoscopie postérieure déclenche un mouvement réflexe de nausée ou de toux d'une telle violence qu'une anesthésie préalable à la cocaïne est parfois nécessaire.

L'évolution de cette pharyngite congestive et granuleuse se fait le plus souvent par poussées successives, entrecoupées de périodes de rémission. A la rougeur diffuse du début, fait suite une longue période de remaniement progressif de la muqueuse. La muqueuse peut passer par une phase œdémateuse et exsudative, puis apparaît une lente involution qui aboutit finalement à des lésions atrophiques. Mais cette évolution peut fort bien ne pas se produire, la pharyngite congestive et hypertrophique conserver son aspect primitif.

2° La pharyngite sécrétante.

Cette forme clinique est à individualiser car la présence de *secrétions postérieures*, gommeuses et collantes, tapissant le naso et l'oro-pharynx donne à cette affection un aspect très particulier, en relation avec des troubles de sécrétion des glandes séreuses pharyngées.

Dès l'examen, on note sur la paroi postérieure du pharynx un rideau de mucus ou de muco-pus, que la rhinoscopie postérieure permettra de retrouver plus haut. Parfois, il ne s'agit que d'un simple aspect, humide avec sur un des côtés du rétro-pharynx une gouttelette de sérosité visqueuse. On incrimine les sinus postérieurs mais l'examen radiographique permet d'éliminer ce diagnostic radiologique et l'absence d'une sinusite ethmoïdale ou sphénoïdale, permet d'affirmer la pharyngite secrétante. Cette pharyngite secrétante provient le plus souvent de l'infection des reliquats adénoïdiens, ce sont alors les cryptopharyngites comme les appelle R. MADURO.

Les reliquats médians de ces vestiges siègent sur la paroi supérieur du rhino-pharynx, au pourtour de la bourse pharyngienne de LUSKA ; ils donnent parfois un petit abcès, dit abcès de TORNWALDT.

Le mouchage postérieur matinal en est un des symptômes le plus fidèle. La pharyngoscopie permet de voir une bande pharyngée déformée par une voussure médiane, rouge, centrée d'une zone jaunâtre. Les reliquats latéraux sont situés dans la fossette de ROSENMULLER et à la surface des sillons latéraux. MADURO a insisté sur les céphalées tenaces dues à l'infection de ces reliquats adénoïdiens (Gérard BOQUET, Thèse Paris - 1953) ; ainsi est établi le rapport entre la pharyngite chronique et certaines céphalées persistantes.

L'adénoïdectomie pratiquée sur ces reliquats adénoïdiens ou mieux, le toucher appuyé du cavum, ainsi que le massage péri-tubaire, mais aussi les radiations à dose anti-inflammatoire aboutiront à la suppression du foyer d'infection, à la disparition des sécrétions postérieures et des céphalées.

3° La pharyngite sèche atrophique.

Cette forme particulière de pharyngite chronique se rencontre principalement chez les gens âgés, elle peut être l'évolution d'une pharyngite hypertrophique ou secrétante. Parfois, elle est due à une cause générale ou à une cause toxique (c'est le type de la pharyngite professionnelle). Elle est caractérisée par l'*atrophie des glandes séreuses et séro-muqueuses de la muqueuse pharyngée*.

Un examen trop rapide pourrait fort bien ne pas la révéler. Cependant, avec l'habitude, on saura retenir comme pathologique l'aspect terne et sec d'une muqueuse ayant perdu l'éclat que lui confère son humidité physiologique. On trouve parfois çà et là, quelques petites sécrétions crouilleuses, jaunâtres, de forme et de dimensions variées. Parfois, il s'agit de quelques filaments ténus et ramifiés, collés sur la paroi postérieure du pharynx. Cette pharyngite atrophique s'accompagne souvent de lésions nasales analogues : la rhinite atrophique.

Mais principalement chez les gens âgés, une atrophie similaire de la muqueuse peut s'observer au niveau de l'œsophage provoquant un tableau dysphagique, dont l'équivalent majeur sera représenté par la dysphagie sidéropénique, type syndrome de PLUMMER VINSON. On sait que dans ces cas, à la symptomatologie pharyngienne et œsophagienne s'associent une symptomatologie buccale et une scène humorale particulière.

4° La pharyngite croûteuse.

La pharyngite croûteuse est le plus souvent l'évolution d'une pharyngite atrophique évolutive ; mais parfois, on peut l'observer d'emblée chez un malade atteint de rhinite ozéneuse. Le diagnostic est facile car sur une muqueuse pharyngée rouge vif, lisse, est plaquée une croûte plus ou moins épaisse, difficilement détachable et toujours fétide. Il est à noter que cette affection est souvent familiale. Nous avons eu l'occasion, par exemple, d'observer chez une mère et son fils, des lésions analogues de rhinite ozéneuse et de pharyngite ozéneuse postérieure (Obs. n° 6 et 6 bis). Il s'agissait d'une plaque d'aspect véritablement sphacélique de la dimension d'une pièce de deux francs, située à la jonction de l'oro-pharynx et du naso-pharynx. On sait qu'en principe, comme pour l'ozène nasal, cette pharyngite ozéneuse a tendance à régresser après la période d'activité génitale.

Il est certain que pourraient être multipliés les tableaux cliniques des pharyngites chroniques ; cependant, il nous a semblé que cette schématisation est suffisante pour rendre compte de tous les aspects observés en pratique courante.

L'évolution de la pharyngite chronique va se faire par poussées d'abord intermittentes, puis continues. L'infection surajoutée à ne pas mésestimer va augmenter l'intensité des troubles fonctionnels et pourra associer aux lésions purement pharyngées des lésions descendantes laryngées et trachéo-bronchiques.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de la pharyngite chronique est en réalité un diagnostic d'élimination : trop souvent, hélas ! nous voyons « *des malades porteurs de lésions néoplasiques évoluant à bas bruit, chez lesquels le diagnostic trompeur de pharyngite chronique avait été porté, tranquillisant le patient et son entourage.* »

La notion d'âge permettra d'éliminer un certain nombre d'affections et il est certain que chez le jeune ou chez l'adulte, le problème ne sera pas le même. Il importe, en outre, de connaître la possibilité de pharyngites chroniques secondaires ou réactionnelles à une lésion de voisinage, qu'il faudra savoir rattacher à sa véritable cause.

Ce diagnostic différentiel pourra se poser :

— soit en face d'une lésion pharyngée à évolution chronique, quelle qu'en soit la nature ;

— soit en présence d'un tableau dont la symptomatologie fonctionnelle rappelle celle de la phase chronique.

1° Une lésion anatomique macroscopique est décelée.

Il est certain qu'il est facile d'éliminer une *lésion tuberculeuse* quel qu'en soit le stade ; mais il faut connaître la possibilité d'association de pharyngite chronique et de tuberculose pulmonaire, qui pourra au début faire hésiter.

La syphilis, à la période secondaire, s'accompagnera de dysphagie et d'un tableau fonctionnel traînant qu'il faudra rattacher à sa véritable cause.

La rareté actuelle de ces accidents, l'apparition de plaques muqueuses sur un fond vermillon et les réactions sérologiques viendront confirmer le diagnostic.

La troisième grande lésion d'évolution chronique est représentée *par le cancer*, tout au moins à son stade de début. Celui-ci siégeant au niveau du cavum, de l'oro-pharynx et de l'amygdale, parfois de l'hypo-pharynx, pourra donner une réaction de voisinage d'allure catarrhale ou hypertrophique de la muqueuse. Il faudra se méfier des lésions cachées au niveau des cryptes amygdaliennes ou des replis muqueux. C'est là que le diagnostic différentiel revêt toute son importance et que la biopsie, la cytologie, auront une grande valeur. Il est parfois indispensable chez ces malades souvent éthyliques, gros fumeurs, de faire un nouvel examen à quelque temps de distance pour être tout à fait rassuré.

D'autres affections plus rares pourront, elles aussi, poser un problème :

— *Les corps étrangers* du pharynx peuvent passer inaperçus, mais laissent souvent de leur passage une irritation pharyngée indiscutable et une sensation durable.

L'amygdalite chronique peut provoquer par elle-même une gêne pharyngée demeurant inchangée plusieurs mois après l'installation du syndrome aigu. Mais il est très fréquent d'observer une association morbide et l'amygdalite chronique s'accompagne souvent d'une pharyngite hypertrophique ou secrétante.

Il en est de même pour certaines *mycoses à leptotrix*.

La sinusite postérieure a été citée précédemment ; il est inutile d'y revenir.

Les séquelles d'infections spécifiques tuberculeuses ou syphilitiques cicatrisées, les séquelles de localisations zonateuses pharyngées, les séquelles des traitements anti-tumoraux R.X., Co. ou Ra., posent un problème plus difficile d'autant qu'une pharyngite atrophique authentique peut apparaître dans la suite de ces différentes causes.

2° Aucune lésion anatomique macroscopique n'est décelée.

Il s'agit alors du diagnostic le plus difficile car il consiste à éliminer la paresthésie pharyngée et ses différentes causes. Nous les passerons rapidement en revue en sachant cependant qu'une véritable pharyngite chronique peut s'associer à la pares-

thésie et en renforcer la symptomatologie. Il est des causes régionales, des causes neurologiques, des causes générales.

a) *Les causes régionales.*

L'arthrose cervicale, comme l'a signalé TERRACOL, peut provoquer une paresthésie, parfois même une véritable dysphagie. Au cours de certaines déformations considérables, du rachis cervical, les corps vertébraux viennent faire hernie en avant, constituant un véritable éperon osseux qui repousse la paroi pharyngée.

Le mal de Pott cervical : il est classique de le citer.

L'apophyse styloïde longue : le syndrome de l'apophyse styloïde longue ou stylalgie est actuellement bien connu. On sait qu'il est facile d'en faire le diagnostic par le réveil d'une douleur et une sensation de cordon dur lors de la palpation de l'amygdale : l'épreuve thérapeutique confirmera le diagnostic.

A côté de ces lésions régionales, d'origine osseuse, il en est d'origine viscérale. A ce sujet, on doit insister sur l'importance des *lésions œsophagiennes* dans la production de la paresthésie pharyngée : les diverticules de la bouche de l'œsophage donnent pendant longtemps de petits signes d'irritation pharyngée, comme l'a montré GAREL et il faut savoir les rattacher à leur véritable cause par un examen radiographique. P. MOUNIER-KUHN, Cl. BERAUD et PERSILLON y ont insisté à nouveau récemment.

Les lésions de l'œsophage inférieur : spasme, lésion hiatale, œsophagite par reflux s'accompagnent souvent de troubles pharyngés, pouvant donner une véritable pharyngite congestive (JACOD).

b) *Les causes neurologiques.*

Toutes les *névralgies intéressant le carrefour pharyngé* peuvent être responsables de paresthésies : la névralgie du lingual avec son irradiation le long du bord de la langue jusqu'à la pointe ; la névralgie du glosso-pharyngien irradiée à la base de la langue et à l'oreille ; la névralgie du pneumo-gastrique intéressant l'hypopharynx et le larynx ; la névralgie du laryngé supérieur réveillée par la compression du nerf au point où il

perfore la membrane thyro-hyoïdienne.

Mais à côté de ces paresthésies qui sont à considérer comme des signes d'accompagnement ou des équivalents mineurs des névralgies, on doit faire une place à part à la paresthésie pharyngée associée à des *troubles psychiques* plus ou moins accentués. A ce sujet, on doit indiquer que nos consultations sont de plus en plus encombrées de malades inquiets rejetant leur anxiété et leur cancérophobie dans leur sphère pharyngée.

c) *Les causes générales.*

Ici, le problème devient plus épineux car toutes les causes générales que nous devrions signaler sont susceptibles de provoquer non seulement les paresthésies pharyngées mais aussi de véritables pharyngites. Pour cette raison et afin d'éviter les redites, nous considérons que le chapitre du diagnostic étiologique de la pharyngite est dans ces cas analogue à celui des causes générales pouvant provoquer la paresthésie pharyngée.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Une fois posé le diagnostic de pharyngite chronique, il importe d'en rechercher la cause, élément capital pour le traitement de cette affection.

Il est classique de distinguer les causes locales et les causes générales très souvent, du reste, associées chez le même malade. Le rôle du terrain est en effet très important car ne fait pas une pharyngite chronique qui veut.

C'est par l'examen local et général, l'interrogatoire du patient, que l'on cherchera à mettre en évidence l'étiologie de ces lésions pharyngées.

1° *Les causes locales.*

Ce sont les plus faciles à trouver et à traiter et elles doivent être recherchées de manière systématique au cours de l'examen O.R.L. de toute pharyngite chronique.

Très souvent, il s'agira d'une *lésion nasale*, entraînant une insuffisance respiratoire marquée : on connaît tous les troubles

engendrés par la respiration buccale au niveau des muqueuses sous-jacentes. Chez l'enfant, il pourra s'agir de V.A. ou d'hypertrophie amygdalienne. Chez l'adulte, ce sera l'étude de toutes les causes d'obstruction nasale : hypertrophie des cornets, polypes, déviation de cloison...

Plus difficiles déjà à rechercher seront *les lésions sinusiennes* : elles nécessiteront une recherche radiologique systématique de sinusite antérieure ou postérieure souvent cliniquement latente. On est surpris du nombre de sinusites bâtarde et traînantes trouvées à l'origine d'une pharyngite chronique.

Une place à part doit être faite à l'*ozène* responsable d'un type particulier de lésions pharyngées : la pharyngite atrophique et croûteuse, que nous avons étudiée au point de vue clinique. Actuellement les progrès de la thérapeutique chirurgicale et médicale ont permis d'envisager la guérison de cette affection.

On peut rapprocher de ces lésions locales rhino-pharyngées et sinusiennes, *les causes d'irritation chronique des muqueuses* : on connaît le rôle du tabac et de l'alcool, favorisant la constitution de lésions hypertrophiques.

Les gaz toxiques, les vapeurs industrielles, les poussières peuvent être responsables des pharyngites chroniques : quelques pharyngites inhérentes à la profession doivent prendre place parmi les maladies professionnelles (peinture cellulosique, vapeurs toxiques de chrome, poussières de silice, de laine, etc...).

Mais encore une fois, la question de terrain doit toujours être suspectée pour expliquer l'intolérance de la muqueuse pharyngée à ces agents nocifs.

2° Les causes générales.

La question du terrain, ainsi que nous l'avons déjà signalé, joue un rôle important dans la genèse des pharyngites chroniques. Nous retrouverons là toutes les causes favorisant l'installation d'une lésion chronique et qu'il importera de rechercher par l'interrogatoire et l'examen général du malade.

a) Les troubles hépto-digestifs.

On connaît l'association morbide pharyngo-hépatique ; de même, il est classique d'insister sur la pharyngite des colitiques. Douleurs vésiculaires, dégoût des graisses, dyspepsie, constipation ou diarrhée, douleurs coliques segmentaires, ballonnements, état saburral des voies digestives, etc..., sont souvent signalés par ces malades.

La pharyngite congestive de la cinquantaine relève le plus souvent d'une telle cause : bien peu de pléthoriques, gros mangeurs et buveurs, sédentaires, sont indemnes de toute atteinte pharyngée.

L'influence des régurgitations et du reflux gastro-œsophagien dans la création de la pharyngite chronique ayant déjà été signalée, nous n'y reviendrons pas.

b) *Les troubles neuro-arthritiques.*

Il y a incontestablement identité de terrain entre la diathèse neuro-arthritique et certaines pharyngites chroniques. On sait tout ce que ce terme de neuro-arthritique comporte d'imprécision ; on en individualisera cependant les phénomènes d'intolérance.

Il est rare que ces réactions d'intolérance soient isolées à la seule muqueuse pharyngée. Cependant, sur ce terrain prédisposé, des phénomènes de sensibilisation locale peuvent éclore sous l'influence d'une cause déclenchante. On peut alors incriminer des gargarismes ou des bains de bouche répétés, des pastilles à base de produits très différents (antibiotiques en particulier), un dentifrice. Mais le plus souvent, l'intolérance est créée par le contact prolongé et intime de la muqueuse pharyngée avec le corps étranger que constitue un appareil dentaire, que ce soit un ensemble de couronnes métalliques susceptibles de créer un véritable courant électrique intra-buccal, que ce soit un dentier. On ne doit pas ignorer le rôle néfaste des matériaux employés dans la constitution de cette prothèse dentaire.

La suppression de l'agent causal n'entraîne malheureusement pas une sédation rapide des phénomènes observés car d'autres facteurs peuvent dès lors se charger d'*entretenir l'irritation de cette muqueuse préalablement fragilisée*. D'autres causes d'irritation locale interviennent en effet ; le tabac et

l'alcool par exemple. Il est difficile de savoir ce qui est dû à l'agent irritatif ou au terrain, d'autant plus que la nocivité de ces toxiques peut avoir une influence sur l'état général et sur l'état hépto-digestif en particulier.

On peut rapprocher de ces troubles neuro-arthritiques la notion d'un terrain allergique : il est en effet fréquent d'observer des pharyngites chroniques chez les allergiques, s'accompagnant en même temps de trachéite spasmodique. C'est chez ces malades que la cautérisation de granulations pharyngées donnera les meilleurs succès.

c) Les troubles endocriniens.

L'étude clinique des disfonctionnements thyroïdiens permet de retrouver assez fréquemment la pharyngite chronique dans leur symptomatologie déjà assez variée. Mais on se gardera bien de considérer cette répercussion pharyngée comme étant toujours sous l'influence de l'hyperthyroïdie. Parfois, au contraire, la poussée infectieuse pharyngée ou pharyngo-amygdalienne est responsable de thyroïdites subaiguës avec perturbations hormonales.

Les troubles endocriniens génitaux et spécialement chez la femme la période de ménopause, provoquent parfois des répercussions pharyngées dont la plus fréquente est la pharyngite atrophique.

Le *diabète*, enfin, peut favoriser l'apparition de lésions pharyngées et il est classique de le rechercher dans les pharyngites.

d) Les troubles carentiels.

Ils sont simplement à citer : la carence martiale paraît effectivement susceptible d'entraîner une pharyngite chronique, ce fait a déjà été signalé plus haut. D'autres carences peuvent être incriminées, la carence vitaminique en particulier, vitamine C par exemple. Mais le plus souvent, le départ entre la carence d'apport et le trouble hépto-digestif est difficile à préciser, dans nos régions principalement.



La pharyngite chronique, maladie bénigne, pose, comme nous l'avons vu, des problèmes de diagnostic différentiel fréquents et voisins de ceux des paresthésies pharyngées avec qui elle est souvent confondue.

Il importe, en présence de ces lésions, de faire un diagnostic précis à la fois local et général, qui permettra seul une thérapeutique appropriée.



CHAPITRE II

" De l'Héparine "

Notions essentielles concernant : sa découverte ; son passage dans le sang ; sa composition chimique ; son extraction ; ses propriétés physico-chimiques ; ses actions.

LA DECOUVERTE

Sa première étape semble remonter à 1880. A cette époque SCHMIDT et MULHEIM, en étudiant les effets de l'injection intra-veineuse de peptones, chez l'animal, obtiennent un syndrome hémorragique général avec état de choc.

« Le sang recueilli reste incoagulable ».

FANO : constate que ce sang empêche la coagulation chez un autre animal auquel il est injecté.

DOYON : pense que l'on met ainsi en évidence l'existence d'un anti-coagulant présent dans le sang circulant, qu'il nomme anti-thrombine et qu'il croit d'origine hépatique. Il obtient des décharges d'antithrombine par injections d'Atropine ou d'Hyosciamine dans le cholédoque.

DELZENNE : confirme cette origine hépatique en provoquant un choc peptoné isolé au foie qui livre alors un sang incoagulable.

Mais il faut attendre 1916 pour que Mac LEAN et HOWELL réalisent la première extraction de certains phosphatides tissulaires, principalement du foie (Héparphosphatides), accessoirement du cœur (cruorine), doués de pouvoir anticoagulant qu'ils nomment Héparine.

En réalité, cette substance peut être extraite de tous les organes et l'école suédoise a montré que sa production est liée à l'activité sécrétoire des Mastocytes d'Erlich :

JORPES, en 1936 : constate que les parois des gros vaisseaux, comme l'Héparine, se colorent en pourpre par le bleu de Toluidine. Puis il établit un parallélisme entre la teneur des tissus en Héparine et leur richesse en Mastocytes. Ces derniers sont localisés au voisinage des capillaires et dans les parois des vaisseaux, la richesse vasculaire du poumon et du foie explique leur richesse en Héparine.

WILANDER : apporte les preuves de cette activité mastocytaire. Cet auteur a pu voir au cours du choc peptonique, les

Mastocytes se dépouiller de leurs granulations métachromatiques et même continuer à sécréter de l'Héparine *in vitro*. Il a pu enfin isoler du plasma peptoné l'Héparine à l'état pur, en raison de trois à six milligrammes pour 100 cc.

Les recherches récentes ont démontré l'origine essentiellement hépatique de l'Héparine libérée au cours du choc peptonique.

NOLF : montre qu'après exclusion circulatoire du foie, le choc ne s'accompagne plus d'hypocoagulabilité. Si le foie est laissé en place, l'Héparine hépatique diminue et les granulations métachromatiques disparaissent.

LE PASSAGE DANS LE SANG

Il ne s'effectue pour la majorité des auteurs, que dans certaines circonstances exceptionnelles : tels, le choc anaphylactique et le choc peptonique, durant lesquels on peut constater une hyperhéparinémie, une hyperhistaminémie et une hypoplaquettose.

QUIK : postule que cette décharge d'Héparine est secondaire à celle de l'Histamine et qu'elle protège les plaquettes de l'effet de cette dernière.

ROCHA E. SILVA : pensent que la lyse plaquettaire met en liberté un activateur de la tryptase plasmatique, laquelle ainsi activée libère l'Héparine en même temps que l'Histamine.

Pour LABORIT : cette sécrétion s'effectue sous contrôle du système neuro-végétatif, elle procède d'une médiation chimique. Le médiateur sympathique arrête la sécrétion de l'héparine alors que le médiateur cholinergique la provoque. Cet auteur pense qu'il ne s'agit là que d'un aspect particulier du rôle du système neuro-végétatif dans les sécrétions glandulaires et dans l'activité du système réticulo-endothélial.

DEGOS et COTTENOT : au terme d'une expérimentation remarquable montrent que la surrénalectomie chez le rat s'accompagne en particulier d'une dégranulation des mastocytes, et l'injection de cortisone, d'une regranulation. Ils démontrent ainsi

la possibilité d'un stockage mastocytaire et d'une commande surrénalienne de la sécrétion héparinique.

L'existence d'une héparinémie endogène est parfois soutenue mais son rôle physiologique reste mystérieux.

D'après CHARLES et SCOTT, l'Héparinémie normale est minime, 60 U. Howell par litre. Certains auteurs admettent qu'il peut exister (CASTEX et PAWLOWSKY) dans certaines circonstances pathologiques une hyperhéparinémie, mais la nature héparinique des substances qu'ils accusent reste à confirmer.

Enfin, la brièveté remarquable (4 à 6 h.) de l'action de l'Héparine introduite par voie endo-veineuse a posé le problème de sa disparition rapide. Etant donné son P.M. = 17.000, on conçoit qu'elle puisse être éliminée par les urines, cette élimination s'effectue sous forme d'Urohéparine (JAQUES) d'activité antithrombinique faible, métachromatique élevée. On en retrouverait, 25 % dès la première heure selon HOWELL et Mac LEAN, 30 à 40 % au total selon BARBEY, WINTERSTEIN et BEAUMONT. Le reste disparaîtrait soit par le fait d'une anti-héparine d'origine pulmonaire, soit encore par le fait d'un inhibiteur de l'Héparine libéré par lyse des plaquettes ou bien serait détruit par une héparinase hépatique décrite par JAQUES, ou encore serait mis en réserve par stockage mastocytaire (DEGOS et COTTENOT).

LA COMPOSITION CHIMIQUE

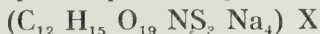
Elle n'est pas encore établie avec certitude.

En 1932, FISCHER met en évidence la molécule d'acide glycuronique et en 1935, JORPES, la molécule d'Hexosamine ou Glucosamine.

Le noyau apparaît comme étant formé par la polymérisation de ce disaccharide ; la fonction amine étant acétylée et certains OH de ces molécules étant estérifiés par autant de SO_3H .

L'Héparine est donc un ester polysulfurique de la mucoïtine.

WOLFORM, 1950 ; pense qu'elle répond à la formule suivante :



Elle comprendrait donc 3 molécules de soufre. Cette teneur en soufre paraît être l'élément le plus caractéristique de cette formule. Ainsi, JORPES a montré que le pouvoir anti-coagulant passe de 25 à 125 % lorsque le nombre d'atomes de S passe de 1 à 3. D'autre part, on a pu synthétiser des esters sulfuriques parmi lesquels le paritol et le tréburon sont à peine 7 et 3 fois moins actifs que l'héparine et dont on pense que l'activité moindre est due à l'absence de groupements aminés. De même, l'alginat de soude (MEUNIER et MOLHO) est doué de propriétés héparinoïdes après esterification sulfurique.

L'EXTRACTION

A l'échelle commerciale, elle ne date que de 1933.

A cette date, CHARLES et SCOTT obtiennent avec un bon rendement l'héparinate de Baryum.

Depuis 1943 avec KUINZENG et SPAULDING ont pu éliminer le baryum et obtenir une héparine en poudre.

On procède en général à partir du poumon de Bœuf riche en capillaires et en mastocytes.

Une fois pulpés, les organes sont mis à macérer dans l'eau pendant 6 heures. L'extraction est réalisée ensuite en ajoutant de la soude à 2 % et du sulfate d'ammonium à 3,6 % et en portant à 50° pendant 1 heure. On réalise ensuite une coagulation à 70°, puis on filtre. Le filtrat est ajusté à pH 2,5 par addition d'acide sulfurique dilué, le précipité ainsi obtenu est lavé, dégraissé, déshydraté par l'alcool absolu, et mis en suspension dans une solution à 1 % de trypsine dans l'eau saturée de Xylol et légèrement alcoolisée. Ce milieu est amené à pH : 8 et digéré à 37° pendant 36 heures.

Le produit brut ainsi obtenu est purifié par précipitation alcoolique jusqu'à obtention d'une concentration de 67° en volume et acidification à pH 6.

Les protéines étrangères sont éliminées par dissolution du produit dans l'eau alcalinisée, précipitation par l'acide acétique jusqu'à un pH 5 et addition de chlorure de cadmium en solution à 10 %. La partie restée en solution et renfermant l'héparine est précipitée par l'acétone, débarrassée du cadmium par dissolution dans l'eau alcalinisée et addition d'une solution de carbonate d'ammonium. Le précipité de carbonate de cadmium est éliminé par filtration. L'héparine est à nouveau récupérée

à partir du filtrat, par addition d'acide acétique dilué jusqu'à une réaction de pH 6 suivie de précipitation par l'acétone.

Une purification ultérieure peut être réalisée en précipitant l'héparine sous forme de complexe avec la Benzidine ou la Brucine. On la régénère ensuite par l'ammoniaque et on la fait cristalliser sous forme de sel de Baryum.

Par double décomposition entre ce sel de Baryum cristallisé et une solution de carbonate de sodium on obtient le sel de sodium de l'héparine, qui est précipité de sa solution aqueuse par addition d'alcool. Le précipité est enfin lavé à l'alcool, à l'éther, puis séché et pulvérisé.

On obtient ainsi une poudre blanche soluble, à très forte concentration incolore et sans saveur.

— *Diverses unités Héparine ont été proposées ; citons les plus connues :*

Unité Howell : plus petite quantité d'héparine qui permet de maintenir liquide 1 cc. de sang de chat pendant 24 h. à 0°.

Unité Reinert et Winterstein : quantité qui maintient incoagulable pendant 4 h. à 37°, 1 cc. de plasma de bœuf, citraté et recalcifié.

L'Unité Internationale est définie comme : l'activité spécifique de 7,7 gammas de la préparation internationale de 1942 (sel sodique d'héparine desséché obtenu à partir du sel de baryum d'héparine cristallisé, préparé par les laboratoires Connaught, de l'Université de Toronto, et conservé à l'Institut Hampstead).

— *L'héparine ainsi préparée n'est pas pure*, les normes les plus strictes à l'échelle internationale exigent 85 % de pureté.

Il est donc difficile d'affirmer que certaines des propriétés qui sont généralement attribuées à l'héparine ne sont pas dues à des impuretés entrant dans les préparations. Un exemple probant nous en est fourni par l'étude de « l'Agglutination des Plaquettes », en effet :

En 1942 : COOPLEY et ROLL décrivent une agglutination, « in vitro », des plaquettes sous l'action de l'héparine.

BORONOWSKY et QUICK : montrent au contraire qu'un sang contenant de fortes doses d'héparine a perdu la possibilité d'agglutiner ses plaquettes.

QUICK et STÉFANINI enfin, montrent que cette agglutination ne se produit pas chez l'homme et le lapin, alors qu'elle se produit chez le chien. Cet effet paraît plus marqué avec certaines préparations d'héparine. *Ces auteurs pensent donc que cette propriété agglutinante doit être attribuée à des impuretés qui nécessitent pour agir un cofacteur plasmatique, présent chez le chien et non chez l'homme et le lapin.*

— Enfin, *il existe certainement plusieurs héparines voisines* par leur composition chimique ou leur degré de polymérisation.

Ainsi l'héparine cristallisée du chien est 2 fois $1/2$ plus active que celle du bœuf, 5 fois plus que celle du porc et 10 fois plus que celle du mouton. Par contre, cette activité est remarquablement constante quel que soit l'organe à partir duquel l'héparine est extraite dans une espèce animale donnée.

LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Elles sont connues, surtout depuis les travaux de WILANDER (1938) et de HOWELL. Ces propriétés paraissent liées à la teneur importante de cette substance en esters sulfate (les préparations les plus actives contiennent 13,6 % de soufre, ce qui correspond à 45 % d'acide sulfurique).

L'Héparine possède ainsi une charge électro-négative importante ; une pression osmotique faible en regard de sa forte ionisation.

Elle supporte sans être altérée un chauffage à 170° et peut donc être stérilisée.

Elle agit avant tout comme un acide, donnant des sels minéraux solubles (sels de sodium) ou insolubles (sels de baryum).

Vis-à-vis de beaucoup de protéines à charge électro-positive, elle se comporte comme un acide fort et forme avec elles des sels stables, modifiant parfois leurs propriétés biochimiques et leur activité biologique. Ainsi, est-elle capable de neutraliser certaines substances intervenant dans la coagulation sanguine, d'où son utilisation thérapeutique. Inversement, l'Héparine voit

cette propriété supprimée par réaction avec une autre protéine : la salmine ou sulfate de protamine (il faut environ 120 mg. de salmine pour neutraliser 100 mg. d'Héparine). De la même façon s'explique l'affinité tinctoriale de l'héparine pour le bleu de toluidine.

JAQUES a étudié ces réactions avec diverses protéines ; il en a conclu qu'elles peuvent être caractérisées par une constante de dissociation variable avec le PH, la concentration ionique et la nature même de l'héparine.

Cette propriété bio-électrique rend compte également de l'action de l'héparine en dehors de la coagulation ; c'est ainsi que :

— Elle inhibe la protéolyse de nombreux substrats par la trypsine (FERGUSON et GLAZKO).

— Elle neutralise l'histamine (PARROT) et protège du choc anaphylactique (GRÉGOIRE).

— Elle peut neutraliser le complément et interférer avec certains phénomènes d'immunité (HEDENIUS et SNELLMAN, 1937).

Elle apparaît donc capable d'enrayer par ses propriétés, les deux principaux systèmes de défense de l'organisme (FAVRE-GILLY) : l'immunité et la coagulation.

Pour DONZELOT et KAUFMANN, elle peut être considérée comme « le principe le plus actif dont nous disposons pour agir sur les qualités physiques du milieu sanguin ». Du fait de sa charge électrique, elle joue en effet un rôle considérable dans l'équilibre moléculaire des protides sanguins et par là dans la régulation des pressions osmotiques. Cette action sur les protéines est démontrée aisément par les techniques de l'électrophorèse, de l'ultracentrifugation et le calcul de la vitesse de flottation. Selon DONZELOT et KAUFMANN, l'héparine entraîne des modifications de structure de certaines protéines, les rendant moins aptes à se fusionner ; ou bien, elle s'oppose aux modifications humorales qui favorisent cette fusion (effet de l'excitation du sympathique). *C'est l'action de dispersion de l'héparine sur les protides sanguins.*

LES ACTIONS DE L'HEPARINE

Elles sont nombreuses, encore mal connues et l'objet d'interprétations différentes.

Notre intention est surtout de rappeler celles qui peuvent justifier l'emploi de cette substance dans le traitement des pharyngites chroniques. Nous passerons donc plus rapidement qu'on ne doit le faire en réalité sur son action princeps, c'est-à-dire sur son rôle dans la coagulation sanguine et sur son action lipidoconversante.

I. — Le pouvoir anti-coagulant de l'héparine.

Il est mis facilement en évidence par le fait qu'elle allonge le temps de coagulation d'un plasma oxalaté. Cela, même en présence de calcium, ce qui prouve que ce cation n'intervient pas dans son mode d'action.

HOWELL et HOLT, en 1918, montrent qu'elle agit comme une anti-prothombine.

MELLANBY, en 1934, conclut de ses expériences que l'héparine est une antithrombine.

a) *Action antithrombine :*

QUICK étudie les conditions expérimentales qui ont amené de tels résultats contradictoires. Il pense que dans la préparation de Howell, précipitée par le CL Na, persiste un cofacteur plasmatique, absent de la préparation de Mellanby, précipitée par le sulfate d'ammonium et il en conclut à « *une action antithrombinique indirecte* » de l'Héparine, liée à la présence d'un cofacteur plasmatique. Ce cofacteur, perdant ses propriétés à 67°, on le situe dans la fraction albuminique du plasma, ce que confirme l'électrophorèse. Pour QUICK, il serait « l'antithrombine physiologique » elle-même.

Mais, normalement, l'antithrombine ne neutralise la thrombine que dans le sérum, c'est-à-dire après coagulation, la réaction thrombine antithrombine étant donc retardée par rapport à la réaction thrombine fibrinogène productrice de fibrine.

L'héparine se comporterait comme un catalyseur de la réaction thrombine antithrombine, l'accélérant au point qu'elle arrive à précéder la réaction thrombine fibrinogène, empêchant ainsi la formation du caillot (SEEGERS et SMITH).

« L'héparine transformerait l'antithrombine progressive en antithrombine immédiate ».

ASTRUP et DARLING sont opposés à cette théorie.

Enfin, le complexe héparine albumine X (cofacteur) peut être dissocié par une protamine de constante de dissociation plus forte : la salmine qui, se substituant à l'albumine, fait disparaître la propriété anticoagulante de l'héparine. Cette propriété est utilisée en clinique en cas d'hémorragie grave, au cours d'un traitement héparinique.

b) *Action antithrombiniformatrice :*

Il est certain que l'héparine peut allonger le temps de QUICK.

Mais agit-elle comme une antiprothrombine ou comme une antithromboplastine ?

1° Nous l'avons déjà dit, pour HOWELL elle agit comme une antiprothrombine. De fait, elle peut encore diminuer le taux de thrombine formée en présence d'une faible quantité de prothrombine et d'un excès de thromboplastine et de sels de calcium. Pour nombre d'auteurs, cette action nécessite la présence d'un cofacteur qui serait le même que celui intervenant dans l'activité antithrombique (SEEGERS, BURSTEIN, LOEB, etc...).

2° A l'opposé, elle possède une action antithromboplastique : on peut obtenir un retard de thrombinoformation, par adjonction d'héparine dans un mélange contenant un taux normal de prothrombine et une faible quantité de thromboplastines. Ou encore, un excès de thromboplastines serait susceptible de neutraliser l'action de l'héparine (MELLANBY). Mais (QUICK) cette neutralisation ne peut se produire qu'en présence de prothrombine ; ce fait ne permet cependant pas de nier l'activité antithromboplastique.

FERGUSON et GLAZKO (1941) : au terme de leurs expériences, concluent que l'héparine inhibe la thrombinoformation par un

double mécanisme :

— Antithromboplastique et direct ;

— Antiprothrombine et indirect, par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique.

c) *L'étude in vivo* de l'action anticoagulante de l'héparine, si elle ne permet pas de faire la part de ces multiples théories, permet malgré tout deux constatations intéressantes :

D'un individu à l'autre, il y a :

— Des variations de sensibilité à l'héparine ;

— Et des variations dans la vitesse d'élimination de cette substance.

d) Pour DONZELOT et KAUFMANN qui abordent ce problème de l'action anticoagulante d'un point de vue biologique, il ne s'agit là que d'un aspect particulier de l'action générale de l'héparine sur les protides. Le fibrinogène n'est qu'une globuline, sa transformation en fibrine résulte d'une tendance des molécules de fibrinogène à se fusionner dans certaines conditions et à se disposer en réseau. De par sa nature fortement électro-négative l'héparine s'oppose à cette fusion. Qu'elle le fasse en interdisant la formation de la thrombine ou en interdisant l'action de la thrombine sur le fibrinogène, qu'elle agisse ou non grâce à la présence d'un cofacteur, sont autant de points importants, mais qui ne concernent que des modalités de cette action. »

II. — L'action lipidoconversante.

Elle entre, pour DONZELOT et ses collaborateurs, dans le cadre de l'activité dispersante que confère à cette substance sa forte charge électro-négative, grâce à laquelle elle peut se combiner aux protéines du sérum pour en modifier les propriétés physiques et biochimiques.

— MACHEBŒUF a montré que la presque totalité des lipides sanguins est engagée dans des liaisons avec les protéines qu'il a qualifiées de « sénapses ». Il s'agit là d'un fait capital qui permet entre autres, de comprendre l'action de l'héparine sur les lipides.

— En 1943, HAHN avait remarqué que la lactescence du sérum observée classiquement lors de la lipémie post-prandiale, disparaissait chez un malade soumis à un traitement héparinique. Il ne peut obtenir cette clarification *in vitro*.

— ANDERSON l'obtint en ajoutant au sérum lipémique, le sérum d'un individu ayant reçu, 5 minutes avant, une injection d'héparine.

L'héparine possède donc une action clarifiante ; celle-ci nécessite pour se manifester la présence d'un cofacteur plasmatique.

Cette action clarifiante est obtenue avec de faibles doses d'héparine (1 à 5 mg) chez l'individu sain.

DONZELOT, KAUFMANN et DE MENDE, en particulier, ont réalisé l'étude électrophorétique du lipidogramme sous action de l'héparine ; ils constatent que la fonction beta β acquiert une mobilité plus grande, de même que les Euglobulines « 6 ».

GOFMAN : utilisant le principe de l'ultracentrifugation mais en augmentant la densité du sérum par adjonction de CLNa, peut obtenir une flottation des petites molécules lipidoprotéiques et une sédimentation des grosses molécules. Il en calcule la vitesse de flottation en unité Svedberg (Sf).

Il montre que chez un individu sain, à jeun, on ne trouve que des molécules de faible PM et de vitesse de flottation comprise entre 2 et 6 Sf ; pendant la lipémie post-prandiale, le sérum charrie des molécules parfois supérieures à 100 Sf, et qui disparaissent progressivement dans les heures qui suivent. Sous l'action de l'héparine, cette disparition est immédiate.

L'héparine a donc une action importante sur les molécules lipido-protéiques de PM élevé, elle peut les transformer en combinaisons plus simples de masses moléculaires plus faibles, correspondant vraisemblablement à des graisses assimilables par l'organisme (GOFMAN, UHRY et KAUFMANN).

Selon RAYNAUD, il y aurait sous l'action de l'héparine, formation ou libération d'un facteur actif de conversion moléculaire des lipoprotéines sériques, facteur qui se situerait dans la fraction globuline des protéines.

Quoi qu'il en soit, ces constatations ont eu rapidement leur corollaire thérapeutique : utilisation de l'héparine dans le traitement et la prévention des affections où l'athérosclérose est précoce. GOFMAN montre, en effet, qu'il existe en permanence chez l'athéroscléreux une forte concentration de molécules du groupe 10 à 20 Sf qui disparaissent au profit de molécules de 2 à 6 Sf après injection d'héparine. On sait le rôle qui est attribué aux lipides dans l'altération des parois vasculaires de l'athéroscléreux ; on a donc proposé l'utilisation précoce à petites doses, de façon prolongée de l'héparine dans cette affection. Les résultats pratiques n'ont hélas ! pas toujours confirmé les résultats expérimentaux.

III. — L'action antiexsudative.

Elle nous permet d'aborder l'étude des propriétés qui justifient son utilisation dans le traitement que nous proposons.

DONZELOT et collaborateurs, après avoir constaté qu'il existe un syndrome exsudatif commun à de nombreuses affections caractérisées par :

— Une tendance à l'exsudat

— et une tendance à l'hypercoagulabilité,

en déduisent logiquement que la tendance à la coagulation (ramassement de molécules), s'accompagne d'une baisse de la pression osmotique intravasculaire, d'où une tendance exsudative.

Ils démontrent ensuite que l'Héparine peut avoir une action heureuse, du fait de sa propriété dispersante dans ces affections.

Ils distinguent trois types d'exsudats :

a) Les exsudats localisés accompagnés de phénomènes inflammatoires, sur lesquels l'héparine possède les effets les plus heureux.

— Exsudats des phlébites à la phase aiguë ou œdèmes post-phlébitiques même très anciens.

— Exsudats du R.A.A. (articulaires, péricardiques, pleuraux).

— Exsudats de certaines P.C.E.

— Exsudats de certaines péricardites et de certaines pleurésies d'origine indéterminée.

— Exsudats de certains syndromes dermatologiques : DE GRACIANSKY et BOULE ; CHARPY et collaborateurs.

— Enfin, dans la goutte, où elle agit par son action anti-exsudative, et en mordançant l'action de la colchicine (RAYNAUD et FOURNIER).

b) La maladie exsudative secondaire : tendance exsudative générale apparue au cours de l'évolution d'une affection inflammatoire, mais se manifestant dans des régions où n'existe aucun phénomène inflammatoire et liée vraisemblablement à un trouble humoral général.

Dans certaines formes graves de rhumatismes, DONZELOT et KAUFMANN, constatent sous l'action de l'héparine, en même temps qu'une rétrocession des exsudats une normalisation des β et des γ globulines et du rapport S/G.

c) Dans un troisième groupe, DONZELOT et KAUFMANN distinguent « la maladie exsudative idiopathique », survenant sans raison apparente chez la femme d'âge moyen et se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs. L'héparine fait rapidement disparaître ces œdèmes mais ils réapparaissent après suppression du traitement.

Il convient également de noter qu'on peut faire disparaître le syndrome hydropyène des néphroses lipoïdiques sans modifier ni le syndrome humoral ni le pronostic de cette affection (KISSEL et SARROUY).

Pour DONZELOT, cette action antiexsudative de l'héparine procède de son pouvoir de dispersion des protides. En réalisant la scission des sénapses, elle entraîne l'élévation de la pression osmotique intravasculaire, par suite de l'augmentation du nombre de molécules circulantes. Il en résulte alors, un déséquilibre entre le milieu sanguin intracapillaire et les tissus irrigués. Pour que se rétablisse l'équilibre osmotique, il y a appel de liquide du milieu ambiant vers les capillaires et résorption des exsudats. Cet auteur prétend qu'une telle action ne relève nullement

de modifications de la perméabilité de la membrane vasculaire et il le prouve par les études sur le passage du bleu trypan et sur l'œdème par injection d'ovalbumine.

D'autres auteurs expliquent au contraire ces succès par un mécanisme purement périphérique, qui rend également bien compte de la propriété antiexsudative de l'héparine.

Certains pensent avec Karl MAYER, que la fluxion articulaire observée dans le R.A.A. résulte de la désagrégation de l'acide hyaluronique, constituant capital du tissu conjonctif, sous l'action d'un enzyme dépolymérisant : l'Hyaluronidase. CHARPY lui fait jouer un rôle important dans l'eczéma ; il peut être d'origine locale ou focale et microbienne. L'héparine, du fait d'une très grande analogie structurale avec l'acide hyaluronique, s'opposerait localement à l'action de l'hyaluronidase par un processus d'antagonisme ou de compétition moléculaire, s'opposant ainsi à la perméabilisation du tissu conjonctif.

Il est possible, avec LABORIT, de considérer que l'hyaluronidase agit au niveau des parois capillaires, en désintégrant l'acide hyaluronique constituant du ciment qui assure la cohésion de la couche monocellulaire de cette paroi et, par là, est responsable de l'exsudation et de l'œdème. L'héparine interviendrait dans ce cas en s'opposant à cette modification de la perméabilité capillaire par son action antihyaluronidasique.

Enfin, DEGOS et COTTENOT pensent aussi à une action périphérique de l'héparine. Ils s'appuient sur des arguments expérimentaux. Chez le rat, ils pratiquent une injection intraveineuse d'héparine et constatent une condensation et un amincissement des fibres collagène qui se recroquevillent. Au contraire, en réalisant un blocage local de l'héparine par le sulfate de protamine, ils voient se constituer en 4 jours une tuméfaction molle, de la taille d'une noisette, sans signe d'irritation locale et sans phénomène inflammatoire superficiel ; les fibres collagènes apparaissent élargies, pâles et peu denses.

Ils rappellent que les acides mucoïtine et chondroïtine sulfuriques constituent 50 % de la substance fondamentale du conjonctif ; que l'héparine est, comme eux un mucopolysaccharide ; que les modifications quantitatives de la substance fondamen-

tale en mucopolysaccharide simple (acide hyaluronique) commandent sa plus ou moins grande viscosité ; que chaque fibre collagène est constituée par un faisceau de fibres plus fines, emballées dans un mince film de mucopolysaccharides imperméables à l'eau.

Ces auteurs pensent que les modifications qu'ils observent apparaissent dans un délai trop bref pour qu'il s'agisse de modifications du squelette protéique et en déduisent qu'elles portent sur des variations de la teneur en eau du conjonctif qui est elle-même liée à des variations de charge électrique sous l'action de l'héparine très électronégative. Cette substance doit vraisemblablement, selon ces auteurs, son action antiexsudative à des modifications :

— de la viscosité de la substance fondamentale,

— de la charge en eau du collagène ;

ce qui expliquerait son action dans tous les phénomènes exsudatifs accompagnés ou non de phénomènes inflammatoires.

Notons, en outre, que MARINOME a pu, *in vitro*, précipiter par l'héparine des fibres de collagène à partir de précollagène A.

IV. — Le pouvoir antitrypsine.

Il est connu depuis 1940, grâce aux travaux de FERGUSON et GLAZKO. Depuis cette date, les auteurs américains classent l'Héparine parmi les substances antitrypsiques. Ils admettent ainsi la similitude des réactions de coagulation et de protéolyse tissulaire : elles font intervenir toutes deux, en particulier, la transformation de proferments en ferments, sous l'action d'une protéase libérée au moment de la réaction.

BENJAMIN, WELLS, HORACE, n'ont pu cependant trouver *in vitro* de modifications de la protéolyse de la caséine par la trypsine. ALBERT-WEILL, en accord avec FERGUSON et GLAZKO a mesuré le pouvoir antitrypsine de l'héparine par une méthode indirecte : il mesure le pouvoir empêchant de cette substance sur la coagulation du lait par la présure de commerce. Ce pouvoir antiprésurant est parallèle au pouvoir antitrypsine.

Cette propriété acquiert une importance considérable dans

l'action anti-inflammatoire de l'héparine, lorsqu'on considère avec ALBERT-WEILL, le mécanisme de l'inflammation. Cet auteur rappelle les travaux de UNGAR qui mettent en évidence les phénomènes précoces de l'inflammation, précédant la libération de facteurs intrinsèques tels que l'histamine ou les polypeptides qu'on peut isoler du foyer inflammatoire. Le processus phlogogène (bactéries, lésion tissulaire, altération des polynucléaires, etc...) produit une activation d'un système enzymatique : profibrinolysine, fibrinolysine, aboutissant à la protéolyse et à la libération de polypeptides et d'histamine. Ces polypeptides, isolés par MENKIN, seraient responsables d'une part, des phénomènes généraux : température et hyperleucocytose ; d'autre part, ils entraîneraient localement une augmentation de la perméabilité capillaire participant ainsi à la constitution de l'exsudat inflammatoire. (La libération d'histamine qui se produit lors de la sidération tissulaire ou par agression localisée est certes capable de réaliser « in loco » tous les éléments du processus inflammatoire ; mais la vie fugace de cette substance ne permet pas de rendre compte de la persistance des manifestations vasculo-conjonctives de l'inflammation.)

On peut noter, en outre, que la protéolyse est fonction non seulement de l'agent causal mais aussi des défenses locales que lui opposent les tissus atteints, celles-ci pouvant être influencées par un état préalable de sensibilisation allergique.

L'héparine est susceptible d'inhiber ce maillon de la réaction inflammatoire qu'est la protéolyse, en intervenant au niveau du système profibrinolysine-fibrinolysine et cela du fait de sa charge électronégative. Nous verrons également qu'elle est capable d'intervenir à un autre niveau en inhibant l'histamine.

V. — L'action antisludging.

Elle rendrait également compte des excellents résultats obtenus avec l'Héparine, dans certaines circonstances pathologiques.

Le *Sludging* est un phénomène décrit par KNISLEY qui se produit soit de façon locale au pourtour de certaines lésions,

soit de façon générale, dans le choc anaphylactique soit expérimentalement par excitation du sympathique. C'est la tendance qu'ont les éléments cellulaires du sang à se grouper en masses irrégulières, enclavées dans un réseau de mailles fines, constitué de protides à grosses molécules et qui encombrant plus ou moins les capillaires, ralentissant ainsi la vitesse circulatoire et favorisant la formation de microthromboses.

L'Héparine fractionne les protides et fait relâcher les mailles du réseau, elle s'oppose à la congglomération cellulaire et permet une meilleure irrigation sanguine.

VI. — L'action hyperémiante.

Elle est décrite par ABRAHAMS et HOWARD, qui constatent après héparinisation, une augmentation de l'écoulement sanguin, pouvant être suivie par plethysmographie et par l'augmentation de la température cutanée, mais elle apparaît comme la conséquence de ce qui vient d'être dit :

— par son action antisludging, l'héparine réalise une augmentation du flux sanguin et par là, une meilleure irrigation des vaisseaux eux-mêmes et des centres présidant à la vasomotricité.

— elle possède, en outre, un effet vasodilatateur dont le mécanisme procède de son antagonisme avec le sympathique, sur lequel nous reviendrons.

Ces deux propriétés peuvent expliquer les excellents résultats obtenus par BEIGLBÖK dans le traitement des cicatrices vicieuses et des gelures anciennes. Notons que pour obtenir une action efficace cet auteur a recours à l'injection de l'héparine dans la lésion elle-même, alors que l'héparinisation générale ne donne aucun résultat.

VII. — L'action anti-anaphylactique.

Elle semble bien démontrée.

— GRÉGOIRE : Etudie l'effet de l'héparine sur les phénomènes d'anaphylaxie locale cutanée (phénomène d'Arthus), au cours desquels il se produit, en particulier, une nécrose du derme

et de l'épiderme, due à des perturbations graves de la circulation locale.

Pour cet auteur, ces perturbations sont constituées par :

a) Une vasodilatation locale des capillaires, par perte du tonus pariétal.

b) Une augmentation de la perméabilité des vaisseaux aux protéines plasmatiques qui est à l'origine de la formation de l'exsudat inflammatoire.

c) Une sécrétion par la membrane capillaire, de substances protéiques intervenant dans la coagulation.

d) Une rétention, dans les aires capillaires dilatées, des plaquettes et des granulocytes du sang circulant, par suite de leur adhérence accrue avec la paroi endothéliale. Ainsi est favorisée, par la vasodilatation, le ralentissement et la tendance à l'agglomération : la formation de thrombi susceptibles d'entraîner la circulation.

Si on réalise une injection d'héparine entre l'injection sensibilisante et l'injection déchainante, on constate qu'on n'empêche pas complètement l'œdème, l'hypérémie et la réaction hémorragique mais, ces phénomènes sont atténués ou disparaissent sans laisser de trace ; dans les quelques cas où se produit la plage de gangrène, prise comme critère d'action, elle est beaucoup moins étendue que chez les animaux témoins.

Il n'existe pas de relation nette entre les quantités d'héparine injectée et les réactions obtenues. L'héparine agit par son action antithrombose, anti-exsudative et antisludging. Elle n'a pas d'action sur la paroi vasculaire.

— KYES et STRAUER : Pensent que nombre de symptômes du choc anaphylactique sont dus à la formation intravasculaire d'agrégats fibrineux. Ils essaient de diminuer les signes de choc, en supprimant ce phénomène à l'aide d'anticoagulants.

Ils sensibilisent des pigeons au sérum de mouton et administrent de l'héparine 45 minutes avant l'injection mortelle pour les animaux témoins. Les pigeons héparinés ne présentent aucun choc (cependant BRADLEY et DRAGSTEDT observent une aggravation du choc).

— D'après MAGERL : L'héparine agit en stimulant la production d'anticorps, entraînant ainsi, en faveur des anticorps, une modification du rapport des masses antigène-anticorps dont on sait que le conflit entraîne la libération d'histamine (DALE). Ce fait aurait pour conséquence d'atténuer ou de supprimer l'altération vasculaire et d'empêcher l'apparition de réactions nécrotiques.

— PARROT démontre *in vivo* et *in vitro* l'activité antihistaminique de l'héparine. Il présente plusieurs arguments :

In vitro, il compare l'activité biologique de l'histamine seule, puis de l'histamine en présence d'héparine, et il constate une diminution de l'activité de cette substance.

La dialyse sur collodion montre que 1 mgr. d'héparine fixe un microgramme de dihydrochlorate d'histamine. Il semble qu'il s'agisse d'un phénomène d'adsorption.

In vivo, il semble que les héparinocytes soient riches en histamine. On obtient une diminution de l'activité de l'héparine en présence d'histamine.

PARROT pense qu'il y a normalement un équilibre histamine héparine.

Lors du choc peptonique ou anaphylactique, il y aurait libération d'un complexe formé par ces deux substances, ce qui explique l'hyperhéparinémie et l'hyperhistaminémie que l'on peut constater dans ces conditions. L'affinité histamine héparine serait identique à celle de l'héparine pour le bleu de toluidine ou le sulfate de protamine.

La libération de l'héparine interviendrait comme un processus de défense contre l'anaphylaxie.

VIII. — L'antagonisme héparine-sympathique.

C'est un fait capital dans l'étude des propriétés et de la signification physiopathologique de l'héparine. Il est mis en évidence par des constatations précises et il permet d'expliquer logiquement certains faits cliniques et thérapeutiques :

CANNON et WALTER ont montré l'action hypercoagulante de

l'adrénaline et de l'excitation splanchnique. On sait avec quelle facilité les choqués, dont l'organisme est inondé d'adrénaline coagulant. On a pu vérifier également que l'adrénaline augmente la plaquettogénèse et la prothrombine.

UHRY et KAUFMANN ont également montré que certains sympatholytiques possèdent une action anticoagulante (mélange à parties égales des 3 alcaloïdes de l'ergot de seigle — hydergine — de deux dérivés de l'imidazol — priscol et régatine — d'un dérivé du benzodioxane — le 993 F — d'un méthonium — le penthonium —).

LABORIT constate que chez les animaux hibernés dont le système adrénergique est inhibé, il n'est pas besoin d'héparine, en particulier, pour maintenir la perméabilité des canules artérielles. Leur temps de coagulation dépasse 30 minutes, le taux de prothrombine est abaissé, il est nécessaire de leur injecter de la noradrénaline pour qu'ils retrouvent une coagulation normale à bref délai.

DONZELOT et KAUFMANN ont même réussi à mettre en évidence in vitro cet antagonisme adrénaline héparine.

Il est aisé de constater la similitude des résultats obtenus dans les artérites par exemple, soit par sympathectomie, soit par héparinisation. L'excitation du sympathique cervical chez le chat provoque le sludging ; et l'héparine a un effet antisludging. D'une manière générale *l'héparine a une action heureuse dans les affections caractérisées par une hypertonie sympathique.*

Le fait pressenti par LERICHE, selon lequel « le fonctionnel (le spasme) crée l'organique (l'athérome) » trouve dès lors une interprétation biologique : le spasme est adénergique et le sympathique inhibe la sécrétion des héparinocytes, d'où une hypo-héparinémie qui augmente le nombre des grosses molécules lipido-protidiques. L'athérome apparaît ainsi comme la conséquence de la lutte physiobiologique que livre l'individu au milieu qui l'entoure ; les sollicitations incessantes du système adernégique, au cours des épisodes de la vie moderne, expliquent le nombre impressionnant d'artérosclérose actuellement rencontré.

Mais, la signification physiopathologique de cet antagonisme et son mécanisme sont moins évidents que sa réalité :

LABORIT, en considérant la physiologie capillaire d'après le schéma donné par CHAMBERT et ZWEIFACH, arrive à des conclusions intéressantes. Selon cet auteur, au cours du choc, ou d'une manière plus générale, du stress, il se produit un engorgement et une stase veinulaire et capillaire par ouverture des anastomoses artérioveineuses, alors que le système veineux est spasmé. Si on peut concevoir que cette stagnation est à l'origine de l'hypercoagulabilité sanguine, on ne peut admettre qu'elle suffise à l'expliquer. Une veine peut en effet être liée à deux niveaux, sans que le sang contenu coagule, si l'on a pris soin d'énervé la paroi. Par contre, REILLY a montré que l'irritation de cette paroi veineuse non énervée provoque la thrombose intravasculaire, mettant ainsi en évidence l'intervention indispensable du sympathique.

DE TAKATS, lorsqu'il avait émis l'hypothèse selon laquelle la vasoconstriction arrête la fonction d'héparino-sécrétion, alors que la vasodilatation l'augmente, avait donné une explication valable mais encore inexacte à ces phénomènes.

LABORIT pense qu'il est plus exact de dire que le médiateur sympathique arrête la sécrétion d'héparine et que le médiateur cholinergique la provoque : la persistance de la sécrétion d'héparine in vitro, la persistance de l'antagonisme héparine-sympathique in vitro, sont des faits qui confirment cette opinion, laquelle permet de concevoir *la possibilité d'une inhibition sympathique par action locale de l'héparine.*



CHAPITRE III

OBSERVATIONS

REMARQUES PRELIMINAIRES

Nous rapportons ici 47 observations de malades soumis au traitement héparinique local. Il s'agit de malades présentant des troubles pharyngés isolés, ou associés à des manifestations nasales ou pharyngées, mais toujours sans cause évidente et caractérisés par leur chronicité. Bien entendu, nous n'avons pas proposé ce traitement aux malades présentant des pharyngites consécutives à des affections précises, ayant elles-mêmes un traitement particulier, et dont la mise en œuvre amène, théoriquement, la rémission des manifestations pharyngées.

On pourra, cependant, trouver quelques observations ne répondant pas à cette règle ; elles se soldent par des échecs, et ne sont données qu'à titre d'exemples.

Ainsi donc, ces observations sont extraites d'un groupe plus important dont nous avons dû éliminer, celles appartenant à des malades non revus ou ayant suivi un traitement parallèle, ou n'ayant pas suivi correctement le traitement proposé ; d'une manière générale, celles dont les résultats nous ont paru incomplets ou contestables.

Tous les malades n'ont pas reçu un traitement absolument identique. Il leur a été proposé :

- a) Soit des comprimés d'héparine lipocaïque à sucer.
- b) Soit de l'héparine seule sous différentes formes :
 - Gommés à sucer dosées à 4 mgr. d'héparine par gomme de 2 gr. 50.
 - Pulvérisations nasales, dans le cas de manifestations nasales électives, avec une solution à 1 pour 1.000 d'héparine.
 - Association gommés + vaporisation.
 - Aérosols avec une solution à 1 pour 1.000 d'héparine, destinés aux malades présentant des manifestations laryngo-trachéales.
 - Bains de cavum dans un cas particulièrement sévère de pharyngite atrophique.

c) Enfin, certains malades ont reçu, en début de traitement, des placebos d'aspect absolument identique aux préparations d'héparine.

Dans tous les cas, cela va de soi, il a été tenu compte, pour déterminer la posologie et le mode d'administration des médicaments, du siège et de l'importance des lésions. Le but recherché, étant d'obtenir le contact intime et prolongé des préparations et des muqueuses lésées.

Nous classons, afin d'en faciliter la lecture, les observations en 4 groupes :

- 1° Excellents résultats ;
- 2° Bons résultats ;
- 3° Résultats moyens ;
- 4° Echecs.

Il a été tenu compte, pour classer une observation dans l'un de ces groupes, de la qualité du résultat objectif et subjectif obtenu, de l'importance de la lésion de départ, de la rapidité d'apparition de l'amélioration.

Ainsi, sont qualifiés d'excellents résultats, les guérisons rapides (moins de 15 jours), ex. : observations n° 1, 2, 4, 8 et les améliorations spectaculaires de lésions très importantes, ex. : observations n° 6, 11, 3, 17.

Sont qualifiés de bons résultats, les améliorations à longue échéance, à la fois subjectives et objectives.

Sont qualifiés de résultats moyens, les améliorations moins spectaculaires de lésions peu importantes et les améliorations partielles c'est-à-dire, seulement subjectives, ou seulement objectives.

Les échecs groupent des observations de malades n'ayant absolument pas été améliorés par le traitement.

LES OBSERVATIONS

EXCELLENTS RESULTATS

OBSERVATION N° 1. — M. C... Joseph, 40 ans.

Le 13-2-60 : irritation de la gorge depuis 3 semaines ; surtout depuis 15 jours.

Examen : *Pharyngoamygdalite congestive* avec rhinite hypertrophique et légèrement sécrétante.

Traitement : Les lésions étant extraordinairement importantes et typiques, on propose d'abord une série de *placebos* : 8 par jour pendant 1 semaine.

Le 21-2-60 : aucun résultat.

Traitement : Gommès à l'héparine : 12 par jour, pulvérisations nasales : 4 fois par jour.

Le 6-3-60 : nette amélioration subjective ; le malade se plaint encore d'une impression de striction laryngée.

Examen : l'amélioration pharyngée est manifeste. Les fosses nasales sont décongestionnées et désinfectées.

OBSERVATION N° 2. — M^{me} B... Andrée, 49 ans, petite hépatique.

Le 10 juin 56 : Pharyngolaryngite datant de l'âge de 20 ans, soignée à plusieurs reprises par des cautérisations locales.

Examen : *Pharyngite hypertrophique* extrêmement importante de la paroi postérieure du mésopharynx.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2 comprimés matin et soir, pendant 15 jours.

Le 26 juin 56 : amélioration objective très importante ; mais l'amélioration subjective est assez surprenante, puisque la malade dit avoir été améliorée au 4^e jour du traitement.

OBSERVATION N° 3. — M. D... Victor, 68 ans.

Le 13-7-55 : rhinopharyngite de vieille date avec poussées aiguës correspondant vraisemblablement à de petites récidives d'amygdalite.

Examen : Enorme déviation de cloison du côté gauche avec tendance à la rhinite atrophique droite.

Pharyngite congestive et sèche manifeste, associée à une laryngite banale.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2, matin et soir, 15 jours par mois.

Le 3-12-55 : Se dit avoir été remarquablement amélioré par le traitement.

Disparition totale des poussées douloureuses pharyngées et de l'impression de gêne constante.

Examen : Etat pharyngé nettement amélioré.

Traitement : Le malade désire continuer de temps en temps le traitement afin d'éviter les récidives.

OBSERVATION N° 4. — M^{me} Ch... Isabelle, 78 ans.

Le 24-7-56 : pharyngite qui date de fort longtemps et s'est exagérée à la suite d'un traitement à la pénicilline, responsable d'une intolérance au niveau de toutes les muqueuses.

Examen : Pharyngite congestive extrêmement importante, localisée à la paroi postérieure du mésopharynx. Muqueuse très hyperémée, sèche et vernissée.

Traitement : Héparine lipocaïque : 4 par jour pendant 15 jours.

Le 2-8-60 : guérison subjective obtenue en 8 jours. Effectivement, l'amélioration objective est indiscutable : diminution de l'hyperémie et de l'impression de sécheresse que donnait la muqueuse.

OBSERVATION N° 5. — M^{me} P... Joséphine, 72 ans.

Le 8-3-56 : Pharyngite chronique datant de très nombreuses années. Malade qui a subi de nombreux traitements, dont certains ont provoqué des phénomènes d'intolérance (aérosols à la pénicilline).

Examen : Les signes subjectifs sont certainement plus importants que les signes objectifs qui ne se traduisent que par une certaine hyperémie et une certaine sécheresse de la muqueuse.

Pharyngite congestive.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2, matin et soir, 12 jours par mois.

Le 27-6-56 : considérablement améliorée par le traitement précédent, n'a pas refait de poussée pharyngée, n'accuse aucune impression désagréable.

Examen : Muqueuse subnormale.

Traitement : Continuer 8 jours par mois.

Le 25-6-57 : N'a pris qu'un seul comprimé par jour, car la dose de 4 paraissait lui provoquer quelques vertiges. Le résultat est excellent ; aucune poussée.

Examen : Muqueuse normale.

OBSERVATION N° 6. — M^{me} M... Noémie, 37 ans.

Le 11-5-50 : Se plaint, depuis 8 à 10 ans, d'une rhinorrhée purulente postérieure avec enrouement et phénomènes pharyngés.

Examen : Rhinite atrophique considérable. Haleine fétide. Paroi postérieure pharyngée couverte d'un enduit purulent. Par ailleurs, pas de lésion susceptible d'être signalée ; en particulier, radios des sinus normales, examen sérologique négatif.

Traitement : Fait tous les ans une cure thermale sulfureuse ; entre temps, traitement banal. Est revue tous les 6 mois.

La plaque de pharyngite atrophique située sur la paroi postérieure du rhino pharynx persiste, toujours aussi importante.

A signaler que les vaporisations de streptomycine, les injections de placentafil (locales et générales), n'ont apporté aucun résultat.

Le 19-3-59 : *Pharyngite atrophique et purulente* extrêmement importante. La plaque ozéneuse s'est très étendue et intéresse non seulement

la paroi postérieure du nasopharynx mais aussi celle de l'oropharynx.

Traitement : Héparinisation locale au moyen de pipette (bains de cavum) avec une solution d'héparine à 250 mgr. pour 20 cc. Entre temps vaporisations nasales.

Le 2-7-59 : Paraît nettement améliorée ; les sécrétions postérieures sont nettement diminuées. De temps en temps la plaque ozéneuse disparaîtrait complètement, aux dires de la malade. L'amélioration objective est considérable, la plaque de nécrose a nettement diminué. La muqueuse est beaucoup plus humide.

LE FILS DE LA MALADE vu pour la première fois le 11-2-50, à l'âge de 15 ans et demi présentait exactement les mêmes lésions de rhino pharyngite, en particulier, la même plaque de muqueuse atrophique sur la paroi postérieure du cavum. Les traitements banaux n'ont amené que des résultats très partiels. Le traitement local à l'héparine semble avoir déclenché une amélioration manifeste.

OBSERVATION N° 7. — M^{me} B... Sidonie, 53 ans.

En avril 59 : stomatite, vraisemblablement en relation avec le port d'un appareil dentaire.

Le 27-11-59 : a changé d'appareil. Denture en bon état. Stomatite guérie. Mais présente une *pharyngite hypertrophique* avec amygdalite moyenne, piliers rouges.

Traitement : Gommès à l'héparine : 12 par jour pendant 8 jours.

Le 4-12-59 : la malade se considère guérie. Les signes objectifs ont effectivement disparu.

OBSERVATION N° 8. — M. C... Joannès, 62 ans.

13 janvier 60 : pharyngite congestive ancienne ; surtout gênante depuis 3 semaines.

Examen : *Rétropharyngite* très importante.

Traitement : Placebos : 10 par jour pendant 8 jours. Puis, gommès à l'héparine.

26 janvier 60 : A empiré jusqu'à la prise des gommès à l'héparine, commencée il y a 5 jours.

Amélioration très nette depuis 48 heures.

OBSERVATION N° 9. — M^{me} G... Suzanne, 52 ans.

Le 29 janvier 60 : Impression de corps étranger entre nez et gorge.

Examen : Légère rhinite atrophique à droite. Muco-pus à gauche.

— *Rétropharyngite sèche*.

Traitement : Vaporisations d'héparine : 4 par jour pendant 20 jours.

Le 19 février 60 : guérison.

OBSERVATION N° 10. — M^{me} R... Françoise, 74 ans.

Le 8-4-60 : *Rhinite atrophique et pharyngite sèche postérieure*, depuis des années. Véritable plaque ozéneuse et croûtes.

Traitement : Gommès à l'héparine : 12 par jour ; vaporisations : 4 par jour.

Le 15-4-60 : Nette amélioration mais persistance des croûtes dans l'arrière nez.

Traitement : Continuer.

Le 29-4-60 : guérison.

OBSERVATION N° 11. — M^{me} R... Eléonore, 62 ans.

Parkinson. Infarctus du myocarde, il y a 3 ans.

Le 5-2-60 : *Pharyngite sèche*.

Traitement : Vaporisations : 4 fois par jour pendant 15 jours.

Le 20-2-60 : grosse amélioration ; continuer pendant 8 jours.

Le 28-2-60 : guérison.

OBSERVATION N° 12. — Sœur M... M..., 47 ans.

Rhinite hypertrophique depuis plusieurs années, pour laquelle, elle a subi plusieurs traitements, en particulier : des cautérisations répétées ; sans amélioration.

Le 24-2-59 : nez très infecté avec œdème important de la muqueuse.

Traitement : Vaporisations d'héparine.

Le 10-3-59 : disparition de toute trace d'œdème et d'infection.

Le 4-12-59 : Rechute. *Rhinite hypertrophique* et eczéma auriculaire.

Traitement : Vaporisations d'héparine.

Le 29-3-60 : guérison totale.

OBSERVATION N° 13. — M. T... Gustave, 81 ans.

Le 1^{er} mars 60 : *Pharyngite sèche à tendance atrophique*. Plaque sèche rétropharyngée (type M^{me} M... Noémie, N° 6).

Traitement : Pulvérisations d'héparine 4 fois par jour ; gommes : 8 par jour pendant 8 jours.

Le 8-3-60 : grosse amélioration, pratiquement guérison.

OBSERVATION N° 14. — M^{me} B... Dominique, 69 ans.

Le 13-2-59 : *Pharyngite hypertrophique* avec liseré blanchâtre autour des piliers et de la luette.

Traitement : Gommes à l'héparine : 6 par jour.

Le 6-3-59 : N'avait pris d'abord que 4 gommes par jour et s'est sentie peu améliorée.

A pris 6 gommes par la suite. Disparition totale de la pharyngite et de l'œdème. Régression du liseré.

OBSERVATION N° 15. — M^{me} B..., 82 ans.

Le 27-2-59 : Impression matinale de corps étranger dans la gorge.

Examen : Pharyngite congestive avec hyperémie amygdalienne.

— Rhinorrhée séreuse importante.

— Pyorrhée alvéolaire.

Traitement : Héparine gommes : 6 par jour ; vaporisations : 4.

Le 2-3-60 : guérison de l'état nasal et pharyngé.

OBSERVATION N° 16. — M. D... J.-M., 68 ans.

Le 6 mars 59 : *Pharyngo amygdalite congestive*.

Traitement : Héparine gommes : 6 par jour.

Le 20-3-60 : peut-être considéré comme guéri.

OBSERVATION N° 17. — M^{me} P... Berthe, 64 ans.

Déjà vue en septembre 58 pour pharyngite sèche et traitée, classiquement, sans résultat.

Le 13-2-59 : *Pharyngite sèche, rhinite atrophique et croûteuse, sécrétions purulentes*.

Traitement : Gommes d'héparine : 6 par jour.

— Vaporisations nasales 3 fois par jour pendant 15 jours.

Le 27-2-59 : disparition de la plaque postérieure de pharyngite sèche ; muqueuse humide en excellent état ; disparition des sécrétions purulentes et des croûtes.

Amélioration très nette de la tendance atrophique.

Guérison pratiquement totale.

Le 20-3-59 : va bien, conserve quelques paresthésies, mais ne serait pas revenue si on ne lui avait pas demandé.

OBSERVATION N° 18. — M^{me} P... Jeanne, 55 ans.

Le 23 juin 59 : Paresthésie pharyngée ; sensation de grattement à la déglutition de la salive.

Examen : Petites granulations pharyngées.

Traitement : Héparine lipocaique, 4 par jour.

Le 24 juillet 59 : va bien. Guérie.

OBSERVATION N° 19. — M. S... Jean, 51 ans.

Le 17-11-56 : gêne pharyngée, sans douleur depuis 2 ou 3 mois. Grand fumeur.

Examen : Rhinoscopie antérieure : R.A.S.

— Pharyngoscopie : *pharyngite congestive banale*, localisée principalement à la paroi postérieure du mésopharynx.

— R.A.S. par ailleurs.

Traitement : Héparine lipocaique : 4 par jour pendant 15 jours.

Le 22-12-56 : N'est pas amélioré. Mais fume 2 paquets de cigarettes par jour.

Le 17-3-60 : *Pharyngo trachéite congestive* extrêmement importante avec phénomène d'intolérance au tabac. Ne peut plus fumer depuis quelques semaines.

Examen : Même aspect de muqueuse hyperémiée, avec en plus, cordes vocales très rouges.

Traitement : 10 aérosols de une demi-heure ; 1 par jour.

— Vaporisations nasales 4 fois par jour.

— Gommes héparine : 8 par jour.

Le 2-4-60 : s'est amélioré progressivement chaque jour. Est lui-même surpris du résultat obtenu.

Examen : Conserve des piliers un peu rouges. Cordes vocales en meilleur état, nacrées, avec simplement quelques filets vasculaires.

En pratique : guérison.

OBSERVATION N° 20. — M^{me} M... Marie, 49 ans.

Rhinite hypertrophique pour laquelle elle a subi depuis 1954, plusieurs cautérisations de cornets.

Le 22-12-59 : Impression de nez bouché, surtout la nuit. Migraines très fréquentes.

Examen : *Rhinite congestive* avec muqueuse très rouge et sèche.

Traitement : Vaporisations : 4 fois par jour pendant 15 jours.

Le 19-1-60 : très grosse amélioration.

OBSERVATION N° 21. — M. B... Henri, 48 ans.

Broncho-pneumonie double à 22 mois. Ne fume pas.

Le 3-3-60 : se plaint de gêne pharyngée depuis un rhume de Noël 1959. Depuis cette période, « racle et crache », dès qu'apparaît l'humidité (à signaler, par ailleurs, une hypoacousie par traumatisme sonore 30 db/4.000).

Examen : « *Pharyngite hypertrophique* » avec par endroits quelques traces de sécrétions.

Traitement : Aérosols d'héparine : 1 par jour; gommés à l'héparine : 8 par jour pendant 15 jours.

Le 17-3-60 : amélioration subjective remarquable puisque le malade se dit guéri.

Examen : Etat rhinopharyngé subnormal. A chaque aérosol, le malade a accusé une impression douloureuse amygdalienne pendant une heure.

(A signaler : malade revu le 31-5-60 pour douleur amygdalienne importante due à une angine herpétique évidente à l'examen clinique.)

BONS RESULTATS

OBSERVATION N° 22. — M. B... Louis, 60 ans.

A subi, il y a plus de 25 ans, l'ablation d'une crête de cloison. En outre, cautérisations de cornets du côté gauche en avril 56.

Le 21-1-56 : impression de picotement dans la gorge.

Examen : *Pharyngolaryngite* chronique importante. Atteinte pharyngée prédominante, se caractérisant par une hyperémie de la muqueuse et une impression de sécheresse en surface.

Pharyngite congestive.

Traitement : Héparine lipocaique : 4 par jour, 10 jours par mois.

Le 11-4-57 : Nette amélioration. Ne conserve qu'une impression désagréable au niveau de la voûte palatine.

Le 13-1-60 : Se plaint de moucher un peu des deux côtés et ressent des picotements pharyngés.

Examen : Nouveau tableau de *pharyngite congestive* extrêmement importante, localisée au niveau de la paroi postérieure du pharynx.

Traitement : Gommès à l'héparine : 8 par jour.

— Pulvérisations : 4 à 6 par jour pendant 15 jours.

Le 28-1-60 : Littéralement transformé par le traitement. Se sent beaucoup mieux du point de vue pharyngé et aussi nasal. Prétend avoir beaucoup de peine à supporter les pulvérisations, mais trouve à chaque fois une amélioration manifeste.

Examen : Diminution évidente de l'hyperémie rétropharyngée. Disparition de toute trace de sécrétions purulentes.

OBSERVATION N° 23. — M. G... Félix, 62 ans.

Le 12-12-55 : Souffre de la gorge depuis 2 mois.

Examen : *Pharyngite hypertrophique* extrêmement importante avec appoint de laryngite.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2, matin et soir pendant trois semaines.

Le 30-1-56 : considérablement amélioré par le traitement précédent qui a donné une guérison en quelques jours. Le malade se dit guéri. (Il indique sur une amygdale une douleur qui correspond à une sup-puration cryptique de l'amygdale gauche).

OBSERVATION N° 24. — M. P... Claude, 72 ans.

Le 14-2-59 : Mucosités adhérentes dans les 2 fosses nasales avec un peu de sang lors de l'expulsion de ces mucosités.

Examen : Légère tendance à la rhinite atrophique, surtout à gauche. Avant tout, *pharyngite atrophique* très importante, avec sécrétions collées sur la paroi postérieure du pharynx.

Traitement : Comprimés d'héparine à sucer : 6 par jour ; pulvérisations nasales, 4 fois par jour.

Le 20-3-59 : conserve quelques mucosités sanguinolantes avec pharyngite atrophique, toujours importante dans la partie haute du nasopharynx. Amélioration très nette dans la partie basse du rétropharynx.

Traitement : Continuer en ne prenant plus que 2 comprimés par jour.

Juillet 59 : Tendance évidente à la guérison, disparition de l'aspect de pharyngite atrophique. Ne conserve que quelques sécrétions collées dans le nasopharynx.

Traitement : Continuer pendant 1 mois les pulvérisations nasales et sucer des gommès d'héparine.

Août 59 : Très grosse amélioration, disparition de toute trace de pharyngite atrophique.

Peut être considéré comme guéri.

OBSERVATION N° 25. — M. M... Noël, 36 ans.

Le 4-10-56 : impression de boule dans la gorge entraînant des raclements qui ramèneraient, de temps en temps, un peu de sang. Impression de salive trop épaisse.

Examen : Aspect typique de pharyngite sèche, avec paroi postérieure du pharynx très congestive.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2; matin et soir, pendant 15 jours.

Le 20-10-56 : Conserve une impression de salive trop épaisse, mais amélioration objective très importante.

OBSERVATION N° 26. — M^{me} D... Louise, 70 ans.

Le 24-7-56 : Se plaint de pharyngite depuis plusieurs mois, s'accompagnant certainement de petits phénomènes trachéaux, congestifs, entraînant une toux pénible, principalement la nuit.

Examen : *Pharyngite congestive et sèche*; par ailleurs R.A.S..

Traitement : Héparine lipocaïque : 2 comprimés matin et soir, pendant 8 jours; arrêt 8 jours; reprise 8 jours.

Le 10-9-56 : Nette amélioration de tous les phénomènes subjectifs précédents, notamment disparition de la toux.

Sur le plan objectif on note une certaine amélioration de l'état de la muqueuse qui est moins hyperémiee et plus humide.

OBSERVATION N° 27. — M. D... Armand, 39 ans.

Amygdalectomie totale en 1955 pour amygdalite cryptique avec petit abcès du pôle supérieur de l'amygdale droite. Amygdalite linguale associée.

En février 55 : cure thermique à Saint-Honoré pour *pharyngite congestive*, en revient bien amélioré (à signaler que le malade a fait un eczéma).

Le 19-6-57 : conserve l'impression de gêne pharyngée, alors que l'amélioration objective est considérable (cancérophobie).

Traitement : Héparine lipocaïque : 4 par jour, 10 jours par mois.

Le 5-3-58 : se trouve bien de ce traitement; l'impression de gêne pharyngée a considérablement diminué. Le pharynx est toujours en excellent état.

Demande à continuer les cures mensuelles.

Le 7-7-60 : continue le traitement et désire continuer.

OBSERVATION N° 28. — M^{me} H... Fernande, 44 ans.

A présenté pendant des années une rhinite allergique, finalement améliorée par un traitement classique et des cautérisations répétées.

Légère déviation de cloison à droite.

Le 4-3-60 : Importante *pharyngite congestive* postérieure.

Traitement : Gommès à l'héparine : 8 par jour pendant 3 semaines.

Le 22-3-60 : *Guérison de la pharyngite*.

Mais conserve une laryngo trachéite de type plus ou moins allergique.

Traitement : 6 aérosols d'héparine.

Le 29-3-60 : Aucun résultat, on conseille un autre traitement qui amène une guérison rapide. Mais, récédive de la trachéite le mois suivant.

OBSERVATION N° 29. — M. R... Emile, 60 ans.

Le 3 mai 60 : Pharyngo amygdalite plus ou moins chronique.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2, matin et soir, pendant trois semaines.

Le 24 mai 60 : Très grosse amélioration subjective ; mais il persiste quelques points de rétropharyngite hypertrophique.

OBSERVATION N° 30. — M^{me} C... Marie, 47 ans.

Le 20-2-59 : *Rhinite atrophique et pharyngite sèche*, traînant depuis 1955. Tous les traitements proposés ont échoué.

Traitement : Gommès à l'héparine : 8 par jour et instillations nasales : 4 par jour pendant 15 jours.

Le 6-3-59 : grosse amélioration, humidification évidente des muqueuses. On conseille néanmoins à la malade de continuer pendant 15 jours.

OBSERVATION N° 31. — M^{me} de M... Suzanne, 63 ans.

Le 27-2-59 : *Pharyngite hypertrophique* typique avec follicules lymphoïdes très volumineux et turgescents.

Traitement : Gommès à l'héparine : 6 par jour ; vaporisations 4 par jour, pendant 15 jours.

Le 7-7-59 : *Grosse amélioration*. Continuer le traitement.

— Le 24-4-59 : Tousse et crache.

Examen : Pharynx parfait. — Trachéite banale.

Le 12-4-60 : Conserve une trachéite banale et un pharynx en excellent état.

OBSERVATION N° 32. — M^{me} G... Odette, 32 ans.

Petite hépatique.

Le 3-3-59 : Amygdalite subaiguë, datant de 20 jours.

Traitement : Héparine liocaïque : 4 par jour pendant 10 jours.

Le 17-3-59 : Bon résultat. On conseille néanmoins de recommencer une nouvelle série.

OBSERVATION N° 33. — M. B... Jean, 48 ans.

Pharyngite congestive chronique avec trachéite récidivante et répercussion laryngée.

Traitement : Héparine lipocaïque : 4 par jour pendant 15 jours.

— 15 jours après : pas d'amélioration notable des phénomènes laryngo trachéaux.

Disparition totale de la pharyngite.

RESULTATS MOYENS

OBSERVATION N° 34. — M. L... Emile, 61 ans.

Le 30-1-56 : Se plaint d'une gêne pharyngée avec quelques sécrétions nasales.

Examen : Nez congestif, légèrement purulent, sans aspect de sinusite.

Pharyngite congestive hypertrophique.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2 comprimés à sucer matin et soir, pendant 15 jours.

Le 15-2-60 : Nette amélioration subjective ; légère amélioration objective.

OBSERVATION N° 35. — M. C... Alphonse, 42 ans.

Le 13-6-56 : Présente des maux de gorge depuis 18 mois et qui augmentent progressivement depuis 2 ou 3 mois. Par ailleurs, se plaint de pesanteurs après les repas, de digestions lentes et de sensations d'aigreur.

Examen : *Pharyngite congestive*, extrêmement importante, avec aspect congestif et même tuméfié, de la luette.

Traitement : Héparine lipocaïque : 2 comprimés matin et soir, pendant 15 jours.

Le 28-6-56 : Amélioration subjective extrêmement nette survenue dès le quatrième jour du traitement.

Examen : Pharynx plus facile à examiner, les phénomènes congestifs ont diminué et principalement la turgescence de la luette. On demande au malade de reprendre le traitement dans 15 jours.

Le 3-9-56 : Amélioration manifeste à la suite du traitement précédent mais, depuis quelques semaines, reprise progressive des phénomènes congestifs pharyngés.

Examen : Aspect de pharyngo-amygdalite vermillon, mais sans turgescence de la luette.

Le malade réclame le même traitement.

OBSERVATION N° 36. — M^{me} D... Jeanne, 53 ans.

A présenté dans ses antécédents des angines fréquentes et des épisodes de pharyngite aiguë, dont l'un a été traité par la tétracycline.

Le 23-2-59 : Impression de gorge sèche douloureuse, entraînant des raclements pénibles, répétés.

Examen : *Pharyngo amygdalite*, avec *amygdalite cryptique* chronique indiscutable.

Traitement : Tétracycline : 4 par jour pendant 4 jours puis, héparine lipocaïque : 2, matin et soir, 15 jours par mois pendant deux mois.

Le 5-10-59 : Se dit nettement améliorée par le traitement précédent ; mais inquiétude importante (cancérophobie).

Examen : On note toujours une hypertrophie des follicules lymphoïdes de la paroi postérieure du pharynx.

OBSERVATION N° 37. — M^{me} V... Marguerite, 51 ans.

Le 20-6-56 : Obstructions nasales fréquentes surtout l'hiver. Episodes de pharyngite subaiguë sur un fond chronique, accompagnés parfois de poussée de trachéite.

Hépatique.

Examen : Pharyngite congestive très importante le jour de l'examen.

Traitement : Héparine lipocaique : 2 comprimés matin et soir, pendant 8 jours.

Le 27-7-56 : Amélioration considérable de l'état rhinopharyngé. Aspect beaucoup plus normal de la muqueuse qui s'est décongestionnée.

Le 8-11-58 : *Récidive de pharyngite*. La malade réclame le traitement précédent.

OBSERVATION N° 38. — M^{me} C... Henriette, 60 ans.

A présenté en septembre 56 un catarrhe tubaire qui a bien guéri, puis en septembre 57 un épisode de rhinite allergique qui a bien guéri également.

28 novembre 59 : La malade accuse une sensation de sécrétion postérieure.

Examen : Pharyngite congestive.

Traitement : Gommès à l'héparine : 12 par jour pendant 8 jours.

Le 4 décembre 59 : La malade se trouve améliorée.

En fait l'amélioration objective est moyenne.

Si récidive, reviendra.

OBSERVATION N° 39. — M^{me} L... Claudine.

20-1-60 : *Pharyngite hypertrophique* typique.

Traitement : Gommès Placebos : 6 à 10 par jour pendant 8 jours ; puis gommès à l'héparine pendant 8 jours.

Le 9-2-60 : Aucun résultat avec les premières gommès, nette amélioration avec les secondes.

Conserve néanmoins des signes congestifs locaux et des signes subjectifs importants.

OBSERVATION N° 40. — Mlle S. Antoinette, 71 ans.

Le 1^{er} décembre 59 : Brûlures de la gorge depuis une grippe, il y a trois mois.

Examen : Pharyngo-amygdalite congestive. Piliers très rouges.

Traitement : Gommès à l'héparine, 8 par jour pendant 15 jours.

Le 15-12-59 : Amélioration objective indiscutable, diminution des signes inflammatoires.

Mais, conserve l'impression de brûlures dans la gorge.

OBSERVATION N° 41. — M. M... Louis, 51 ans.

Gros fumeur.

Le 9 octobre 59 : *Pharyngite congestive* très importante.

Traitement : Héparine lipocaïque : 4 par jour pendant 3 semaines.
Le 13 octobre 59 : Amélioration très nette, mais persistance de sécrétions postérieures.

ECHECS

OBSERVATION N° 42. — M. C... Jacques, 56 ans.

Le 4-1-60 : Gène pharyngée depuis plus de 15 mois à la suite d'une grippe.

Petit hépatique et arthritique.

Examen : Amygdalite cryptique chronique typique avec piliers rouges.

Traitement : 1° Gommages placebos : 8 par jour pendant 8 jours ;
2° Gommages à l'héparine : 8 par jour les 8 jours suivants.

Le 20-1-60 : N'a pas été amélioré par le traitement. Accuse un petit effet favorable des placebos mais aucun par les gommages à l'héparine.

Examen : La gorge est toujours très rouge, l'amygdalite cryptique chronique en poussée subaiguë est manifeste.

Le malade est mis alors à un traitement plus classique qui entraîne une amélioration légère.

OBSERVATION N° 43. — M. B..., 57 ans.

Le 18 décembre 59 : *Pharyngite congestive* diffuse avec langue vernissée. Cordes vocales rouges.

On pense qu'il s'agit d'une *intolérance* à l'appareil dentaire.

Traitement : Gommages placebos : 15 jours, puis, gommages à l'héparine, plus vaporisations nasales, 4 par jour.

Le 19 février 60 : Résultat nul. Se plaint en outre de brûlures d'estomac dues, selon lui, aux pastilles.

Un autre traitement est ensuite mis en route, qui ne donne aucune amélioration.

OBSERVATION N° 44. — M. M... Louis, 69 ans.

Le 4 mars 60 : Brûlures pharyngées et hypersalivation.

Examen : *Pharyngite congestive*, peut-être due au port d'un appareil dentaire.

Traitement : Gommages à l'héparine : 8 par jour pendant 15 jours.

Le 18 mars 60 : Aucun résultat.

OBSERVATION N° 45. — M^{me} M... Léontine, 61 ans.

Le 4-1-60 : *Pharyngite congestive chronique*, semblant due à une intolérance.

Examen : Pas d'appareil dentaire.

— Estomac, R.A.S.

Traitement : Gommages placebos : 8 par jour pendant 8 jours, puis gommages à l'héparine et vaporisations nasales.

Le 19-1-60 : Aucune amélioration.

OBSERVATION N° 46. — M^{me} B... A., 68 ans.

Le 17 mars 59 : Paresthésie pharyngée et sécheresse buccale. A signaler en outre une hypoacousie bilatérale depuis la ménopause et qui s'aggrave progressivement au cours d'épisodes rhinopharyngés fréquents.

Examen : Pharyngite granuleuse : catarrhe tubotympanique ; tympanos rétractés ; trompes peu perméables.

Traitement : Vaporisations d'héparine : 4 par jour pendant 15 jours.

Le 7-4-59 : Aucune amélioration.

OBSERVATION N° 47. — M^{me} B... Cl., 50 ans.

Pharyngo amygdalite ancienne, passagèrement améliorée par les traitements classiques, mais récidivante.

Le 13-2-59 : Otalgie, petites hémoptysies le matin.

Examen : Pharyngite hypertrophique.

— Petite hyperémie de la corde vocale gauche.

Traitement : Gommages à l'héparine.

Le 7-4-59 : Echec du traitement.

Nous avons donc obtenu, sur 47 malades soumis au traitement proposé, 21 excellents résultats, 12 bons, 8 moyens, 6 échecs.

Ces résultats satisfaisants appellent quelques commentaires.



COMMENTAIRES

1° Il semble que des résultats identiques soient obtenus avec l'héparine lipocaique et l'héparine seule, on est donc en droit d'admettre que c'est l'héparine seule qui agit.

2° Les malades soumis à des placebos (n°s 1, 8, 39, 42, 43, 45) n'ont pas été améliorés. Un seul a accusé une légère amélioration subjective mais n'a pas été amélioré par les gommages à l'héparine (42). Il est classé parmi les échecs.

3° Il s'agit bien d'une action locale de l'héparine. L'action élective du traitement à l'endroit où il est appliqué, le mode d'administration, les doses proposées sont autant de faits qui permettent d'éliminer l'hypothèse d'une action de l'héparine par voie générale.

4° L'action de l'héparine est élective au niveau du rhinopharynx. Effectivement, les phénomènes laryngo-trachéaux paraissent peu améliorés : observations n^{os} 28, 31, 33, même par les aérosols, sans doute parce qu'ils ne sont pas assez fréquemment répétés, et que, par là, ils ne provoquent pas un contact suffisamment prolongé de la muqueuse et de l'héparine.

5° Les observations rassemblées groupent une majorité de pharyngites congestives et hypertrophiques, mais on trouve également quelques observations de formes atrophiques voire même croûteuses (observations n^{os} 6, 10, 13, 17, 24, par ex.), qui ont également très bien réagi au traitement.

6° Les résultats sont obtenus rapidement, la plupart du temps en moins de 15 jours. Certaines améliorations se sont fait sentir dès le quatrième jour du traitement, seuls quelques cas, que nous n'avons parfois pas hésité à classer parmi les excellents résultats, ont demandé un traitement beaucoup plus long, ex. : n^{os} 6, 24.

7° Ce traitement a été parfois proposé par cures répétées, à titre préventif des rechutes fréquentes dans cette affection (observations n^{os} 2, 27, 35). Il peut être également poursuivi à doses d'entretien faibles, indéfiniment et sans inconvénient (observation n^o 5).

8° L'étude des échecs permet de mettre en évidence un certain nombre de faits.

a) *Observation n^o 42*, l'élément infectieux est prédominant (amydalite cryptique), l'héparine n'a aucune action.

Par contre, dans l'observation n^o 36 identique à celle-ci le traitement héparinique a été précédé d'un traitement antibiotique et on a obtenu une amélioration certaine. -

b) Les observations 43, 44 traduisent également des échecs ; il s'agit de cas particuliers de pharyngites par intolérance à un appareil dentaire.

c) *L'observation n^o 19* traduit dans sa première partie un échec, vraisemblablement en relation avec une intolérance au tabac (2 paquets par jour). Elle s'est traduite ensuite par un succès après suppression (forcée) du tabac.

L'observation n° 45 semblait également traduire une intolérance dont la preuve n'a pu être faite.

Les observations n°s 46, 47 sont des échecs inexplicables. Il s'agissait de pharyngites particulièrement rebelles !

9° *Les observations 1, 6, 7, 8, 10, 17, 19* nous paraissent particulièrement démonstratives de l'efficacité de ce traitement.

10° La tolérance du médicament nous paraît excellente. Rappelons simplement quelques remarques formulées par les malades :

- N° 5 quelques vertiges ;
- N° 43 brûlures d'estomac ;
- N° 21 douleurs amygdaliennes dans l'heure qui suit l'aérosol ;
- N° 21 a de la peine à supporter les pulvérisations.

11° Les résultats obtenus dans l'ensemble sont très satisfaisants et cela avec un traitement simple, d'une inocuité absolue, rapidement efficace et auquel les malades se soumettent volontiers.

Il reste maintenant à expliquer l'action de l'héparine locale dans le traitement des pharyngites chroniques, c'est ce que nous nous proposons d'essayer dans le paragraphe suivant, sans prétendre expliquer tous les mystères étiopathogéniques de cette affection.

• • •

ESSAI D'EXPLICATION DES RESULTATS OBTENUS

Il nous paraît nécessaire de faire un bref rappel étiopathogénique des pharyngites chroniques avant de considérer de quelle façon l'héparine peut agir favorablement dans ce groupe d'affections, en tant que thérapeutique locale. Ce rappel sera facilité par l'étude précédemment faite des formes cliniques.

Rappel étiopathogénique :

Nous serons très schématiques, sachant fort bien que ne peuvent être étudiés ici l'ensemble des mécanismes invoqués. Certaines de ces notions sont indiscutables et classiques, d'autres font partie du domaine de l'hypothèse.

L'infection rend compte par elle-même d'un nombre important de pharyngites chroniques. De la même façon que l'amygdalite chronique constitue une affection couramment rencontrée, l'infection du follicule pharyngé est responsable d'une quantité importante d'infections pharyngées persistantes ; les associations de pharyngo-amygdalites chroniques sont là pour en apporter une preuve évidente.

Mais à côté de l'infection, il y a place pour un nombre certainement considérable de *phénomènes inflammatoires* ou *pseudo-inflammatoires*, à l'origine desquels s'intriquent des facteurs multiples que nous allons essayer de démembrer rapidement.

La sensibilisation ou *l'allergie* doivent être invoquées puisque la clinique nous en apporte la démonstration. Ces phénomènes sont parfois d'une grande netteté lorsque l'allergène ou le réactogène sont connus et bien individualisés. Mais on sait la fréquence des plurisensibilisations à des influences non seulement exogènes, mais aussi endogènes, et alors, comme pour d'autres manifestations allergiques rencontrées ailleurs dans l'économie (migraines, eczémas, par exemple), la recherche étiologique devient pratiquement irréalisable.

Quoi qu'il en soit, la notion de Terrain apparaît dès lors avec évidence et nous permet dans nombre de cas de masquer facilement notre ignorance sous le terme de *pharyngite diathésique*. A ce sujet, il est intéressant de noter que non seulement peuvent intervenir comme causes de déclenchement de la *réaction pharyngée* des substances chimiques (endogènes ou exogènes), mais aussi des agressions physiques, ainsi que des incitations psychiques telles que les émotions, les chagrins, les contrariétés. MONTAIGNE dans « Les Essais » évoquait déjà le rôle du psychisme dans les paresthésies pharyngées ; JACOB semble lui avoir accordé l'importance qu'il mérite.

On sait le rôle important du système neurovégétatif dans les réactions locales aux irritations ; la *réaction pharyngée* n'échappe pas à cette règle. Le dysfonctionnement du système sympathique est un maillon indiscutable dans la genèse de tels troubles. Rappelons, à ce propos, une observation de LERICHE et FONTAINE qui, après section du sympathique cervical chez le chat, observent des modifications pharyngées « transitoires », identiques à celles observées au cours des pharyngites. DIEZ, d'autre part, démontre que l'irritation du ganglion sympathique cervical moyen s'accompagne d'une douleur pharyngée.

Ce trouble neurovégétatif se traduit par une vasodilatation locale de l'œdème, parfois des microthromboses ou une suffusion hémorragique. Il s'accompagne d'une stimulation importante des éléments réticulo-endothéliaux et lymphoïdes.

Cette réaction est aspécifique, indépendante de la nature du réactogène ; elle est d'intensité variable d'un individu à l'autre. Ces troubles semblent donc de même nature que le phénomène de Reilly, au cours duquel, RIVALIER a montré qu'il y a libération locale d'histamine.

Ce qui semble devoir être retenu de ces notions est l'aboutissant sous forme d'une lésion toujours identique. Qu'il s'agisse d'infection, d'allergie ou de toute autre cause d'irritation locale, physique, toxique, caustique, etc..., le mécanisme local, une fois déclenché, se traduit par une vasodilatation, une exsudation interstitielle et des troubles circulatoires locorégionaux créateurs d'un véritable cercle vicieux, vraisemblablement par l'intermédiaire du sympathique.

Reste à savoir si l'héparine par l'une ou l'autre de ses propriétés peut intervenir localement pour rompre ce cercle vicieux.

Mécanisme d'action de l'héparine dans les pharyngites chroniques :

Certaines propriétés de l'héparine, parmi celles qui ont déjà été étudiées plus haut, sont susceptibles d'action locale et justifient l'emploi de cette substance dans le traitement des pharyngites chroniques. Il semble qu'elles peuvent agir, à diffé-

rents niveaux, sur la réaction pharyngée ; ces propriétés sont les suivantes :

1° Son *activité anti-exsudative* confère à l'héparine la propriété de résorber les exsudats inflammatoires. A ce propos, nous avons noté que nombre d'auteurs admettent un mécanisme purement périphérique :

a) Soit par une action antihyaluronidasique réalisée par un phénomène de compétition moléculaire et aboutissant à un blocage de l'hyaluronidase.

b) Soit d'une manière plus générale, du fait de l'activité électrique de l'héparine, par laquelle elle entraîne des modifications de la teneur en eau du conjonctif.

2° Son action antithrombose, susceptible de s'exercer localement puisqu'il s'agit d'une action sur les enzymes circulants (à l'opposé des dicoumariques qui agissent sur la synthèse hépatique de la vitamine K), permet à l'héparine d'agir sur les microthromboses qui encerclent le foyer inflammatoire et de favoriser le drainage et la résorption des exsudats.

3° Son action antisludging semble dépendre de son antagonisme avec le sympathique ; de toute manière, l'héparine permet une meilleure vascularisation du foyer inflammatoire (KNISLEY).

4° Son action antitrypsine (FERGUSON, GLAZKO, ALBERT-WEILL) permet à l'héparine de s'opposer à la protéolyse tissulaire, entraînant la libération d'histamine et de polypeptides, responsables des phénomènes locaux de l'inflammation et facteurs d'entretien de la réaction inflammatoire.

Cette action s'exerce localement sur certains enzymes existants dans le foyer inflammatoire.

5° Son antagonisme avec le sympathique est le fait d'une réaction par inhibition du médiateur sympathique (LABORIT). Il peut être reproduit in vitro (DONZELOT et KAUFMANN) et par conséquent il est susceptible de se manifester localement. Cette propriété permet à l'héparine de s'opposer dans une certaine mesure à l'hypertonie sympathique dont on a vu qu'elle constitue un des éléments déterminants des réponses locales à l'inflammation ou, d'une manière plus générale, à l'irritation.

6° Son action antihistaminique s'exerce par un phénomène d'adsorption moléculaire et a même pu être reproduite in vitro (PARROT). GRÉGOIRE en a démontré la réalité in vivo. Il s'agit bien d'une propriété pouvant s'exercer localement et qui permet à l'héparine d'empêcher l'action de l'histamine dont l'importance dans la réaction inflammatoire est généralement admise (RIVALIER).

• • •

CONCLUSIONS

1. — Les différentes propriétés de l'héparine peuvent être étudiées, *in vitro* et *in vivo*, en particulier, son pouvoir antithrombose, son action anti-exsudative, son action « antisludging », son pouvoir antitrypsine, son action antihistaminique et son antagonisme avec le sympathique.

2. — Ces différentes actions en font un traitement de choix dans certaines formes cliniques de la pharyngite chronique.

3. — Nous rapportons les résultats du traitement local, par l'héparine, de la pharyngite chronique, à propos de 47 observations.

4. — Ce traitement paraît avoir une action nettement favorable ; il semble qu'on doive le prendre en considération et l'essayer sur une plus grande échelle.

5. — Le médicament a été proposé sous des formes différentes, selon des modalités et des posologies variables ; dans tous les cas sa tolérance a été excellente.

6. — La posologie et le mode d'administration sont adaptés au siège et à l'importance des lésions.

7. — L'amélioration initiale est obtenue dans des délais variables ; elle ne se maintient pas toujours et il s'avère qu'un traitement d'entretien est parfois nécessaire.

Le Président de la Thèse :
P. MOUNIER-KHUN.

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 4 Novembre 1960

Vu, le Doyen :
H. HERMANN.

Le Recteur, Président du Conseil
de l'Université :
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1) Ouvrages consultés traitant de l'héparine :

- ADANT M. — Héparine et phénomène de Schwartzmann. *C. R. des séances et revue de la Soc. de Biologie de Paris*, 145, N° 1314, 1951, pp. 1401.
- ALBERT, WEIL Jean. — Protéolyse et coagulation inflammatoire intratissulaires ; les capillarites et artériolites péri-lésionnelles. L'héparine associée aux antibiotiques dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. *Rev. de Patho. Génér. et Comp.* N° 670, juillet 1955, pp. 1068-1097.
- ALBERT, WEILL Jean. — Thérapeutique antienzymatique et antagoniste de la coagulation inflammatoire. *Gazette des Hôpitaux*, 128, 10 avril 1955.
- ALBERT, WEILL Jean. — Traitement des abcès froids par des injections « in situ » et I.V. d'héparine. *Gazette des Hôpitaux*, n° 10, Juillet 1954, p. 515 ; *Revue de Patho. Génér. et Comp.*, Juillet 1954.
- BEIGLBOCK W., SIKEL K. — Die Wirkung des heparin auf das fibröse gewebe und die sérösen häute volanfize mitteilung. *Klin. Woch.* 29, 11, 12, 1951, pp. 211-213.
- BEIGLBOCK W., SIKEL K., GLOTTEN R. — Das heparin als heilmittel für mesenchymal gewebe. *Münchenr Med. Woch.* 94, 9, 1952, pp. 410-416 ; 94, 10, 1952, pp. 454-460.
- BRAUN, FALCO O. et GEIMER. — Ueber den Einfluss von Hyaluronidase und Heparin auf experimental erzeugte hautblasen. *Arch. für Dermato und Syphil.* 197, 1, 1953, pp. 42-50.
- BURSTEIN. — Monographie du centre national de transfusion sanguine. « La Coagulation du Sang ». Masson édit. Paris 1949, pp. 111-120.
- CARRÉ Jean. — L'héparine dans le traitement de la surdité, des bourdonnements et des vertiges. *Thèse Lyon*, juillet 1955, N° 212.
- CHARPY, ODDOZI L., BAUNIOI P., CASTELAIN Y., MANCY R. — Rôle de l'hyaluronidase dans l'eczéma. Essai d'une thérapeutique anti-hyaluronidasique. *Bul. Méd. Paris*, N° 22, Nov. 1952, pp. 449-450.
- CHARPY J. — Mécanisme physiopathologique de l'eczéma ; déductions thérapeutiques. *Bul. Méd. Paris*, N° 22, Nov. 1952, p. 437.
- COTTENOT. — Les effets tissulaires de l'héparine en dehors des troubles de la coagulation. *Vie Médicale*, 35, 5, Numéro spécial, Mai 1954, pp. 37-38.
- DEGOS R. et COTTENOT. — Héparine et collagène. *Bul. Soc. Franç. de Dermato. et Syphil.*, 60, 3, 1953, pp. 229-230.

- DEGOS et COTTENOT. — Physiologie des mastocytes tissulaires. *Bul. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 60, 3, 1953, p. 228.
- DOLOWITZ D.A. — Treatment of chronic weeping eczema with an anti-biotic heparin complex. *Eye, ear, nose throat. Monthly*, 37, 9, 1958, pp. 594-596.
- DOLOWITZ D.A. — The treatment of inflammation in ORL. The use of steroïds and heparin. *J. Int. Coll. Surg.* Octobre 59, 1800.
- DONZELOT et KAUFMANN. — Action antiexsudative de l'héparine. *P. M.*, 57, 29 octobre 1945, pp. 968-991.
- DONZELOT et KAUFMANN. — L'héparine dans le traitement de la maladie rhumatismale et de certains processus exsudatifs. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 43, 1950, pp. 229-40.
- DONZELOT, KAUFMANN, LACAPERE. — Action de l'héparine dans la polyarthrite chronique évolutive. *Rev. du Rhum.*, 17, 4, 1950, pp. 176-180.
- DONZELOT et KAUFMANN. — Conceptions générales de l'action de l'héparine sur le milieu sanguin. Antagonisme héparine sympathique. *Presse Méd.*, 60, 1952, pp. 1619-1620.
- FAVRE-GILLY, SAUTOT, GAUTHIER, MILHET. — L'héparinisation dans les désobstructions artérielles. *Lyon Chir.*, 45, 7, oct. 1950, pp. 798-818.
- FAVRE-GILLY. — L'héparine ; ses propriétés, leurs applications, son rôle en thérapeutique. Vigot édit., Paris, 1954.
- GARNIER M. — Contribution à l'étude des anticoagulants modernes, type Héparine et Dicoumarol dans le traitement des phlébites et embolies pulmonaires post-opératoires. *Thèse Lyon 1950*, N° 47.
- GRANCIANSKY (P. de), BOULE G., BONNIOT. — Traitement des eczémats suintants par l'héparine. *Bul. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 58, 4, 1951, pp. 335.
- GRÉGOIRE C. — Influence de l'héparine sur les réactions d'anaphylaxie locale cutanée (phénomène d'Arthus). *Archives Intern. de Pharm. et Thér.*, 72, Mai 1946, pp. 76-79.
- KISSEL P., ARNAULD G., HARTMANN P. — Guérison des œdèmes d'une néphrite hydropigène par l'héparine. *Rev. Méd. Nancy*, 79, 5, 1954, pp. 252-258.
- LABORIT H., DELGA J., BAYLON H., HUGUENOT R. et DECHEN J. — La thérapeutique héparine lipocaïque par administration sublinguale. *P. M.*, 62, 5, 1954, pp. 79-84.
- LABORIT H. — Aspect neuro-biologique de quelques grands syndromes vasculaires. *P. M.*, 61, 20, 21 mars 1953, pp. 404-405.
- LEBEAU P. et JANOT M.M. — Traité de pharmacie chimique, 5, 1955-56, pp. 3712. Masson et Cie.
- MADURO, CHAMBAUD. — Indication des anticoagulants en O.R.L. *Annales O.R.L.*, 67, 1, 1950, p. 85-95.

- MARTIN H. — Traitement de la pharyngite chronique par l'association héparine lipocaïque. *J. F. O.R.L. et Chir. max. fac.*, 4, 8 Mai 1959, p. 489-493.
- MAYOUX R., REBATTU J.P., LESNE G. — Essais thérapeutiques de la surdité par l'héparine. *J. F. O.R.L. et Chir max. fac.*, 39, 1954, pp. 911-914.
- MATTEIS (de) F. — Eparina E.A.C.T.H. analogie e differenza. *Minerva Medica*, 46-49, 1955, pp. 1800-1804.
- MEYER DE SEMID J.J., NEUMANN A. — Traitement de l'urticaire chronique par l'héparine. *Bul. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 60, 3, 1953, pp. 286-287.
- OLIVIER. — Fibrinolyse et héparine. *Mém. Ac. de Chir.*, 77, 123, 10 Janvier 51, pp. 35-36.
- PARROT J.L., M^{lle} LABORDE C.E. — Captation de l'histamine par l'héparine. C. R. des séances et *Rev. de la Soc. de Bio. de Paris*, 145, 1314, 1951, pp. 1047-90.
- PIAGET. — Suppuration auriculaire chronique. *J. F. O.R.L.*, Déc. 1954, In *Instan. Médic.*, 4, 19 Mars 1955, pp. 182.
- RAYNAUD R. et FOURNIER. — Angine de poitrine et goutte : action de l'héparine. *Alg. Méd.*, 54, 3, 1950, pp. 139-140.
- SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. — Les anticoagulants en thérapeutique. Doin édit. Paris 1955.
- URHY P., KAUFMANN H. — Effet anticoagulant des sympatholytiques. *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 69, 1, 13, 1953.

Il existe une bibliographie très complète concernant l'Héparine jusqu'en 1954, dans l'ouvrage de Favre-Gilly : l'Héparine, ses propriétés, leurs applications, son rôle en thérapeutique. Vigot, édit., Paris, 1954.

**

2) Ouvrages consultés traitant des pharyngites chroniques :

- ANDREWS A.H. Jr., LENTH C.W., STAUNTON J.J. et HOLLINGER P.H. — Modifications de couleur du pharynx consécutives à l'action de fumer. *Laryngoscope* 57, Mars 1947, pp. 211-225.
- AUBRY, LEMARIEY. — Précis d'O.R.L. Masson, Paris.
- BOUCHET. — Sur la catarrhe du cavum. *Méd. Internat.* N° 6, Juin 1934, p. 201.
- BOQUET G. — Les cryptolymphoïdites de l'adulte : les céphalées d'origine épipharyngées. *Thèse Paris* 1953 (dactyl.).
- CANUYT G. — Les maladies du pharynx. Masson édit., Paris, 1936.
- Encyclopédie médico-chirurgicale : *O.R.L.*, T. 2.
- FRANK G. — Traitement des pharyngites chroniques. *Sem. des Hôpitaux de Paris*, N° 21, 38-39, 7 Juin 1946.

- GIGNOUX M., MARTIN H. — Formes cliniques et diagnostic de la pharyngite chronique. *Lyon Médical*. A paraître (sous presse).
- GRITTI P., MIRAGLIA DEL GIUDICE E. — Ricerche istopatologiche Sulla Natura allergica della faringite granulosa. *Archivii ital. di Laringol.*, 64, 1, Gennaio-Febbraio 1956, pp. 1 à 28.
- GUÉRIN. — Les paresthésies pharyngées. *Thèse* Marseille 1956.
- HAUTANT A. — Restes de végétations adénoïdes, cause de toux fréquentes chez les jeunes gens. *Rev. Méd. Franç.* N° 9, sept. 1944, pp. 131.
- HOLLENDER A.R. — Le naso-pharynx, étude de 140 cas d'autopsie. *Laryngoscope*, 56, N° 6, Juin 1946, pp. 282-304.
- HOLLENDER A.R. — The pharynx : Basic Aspects, and clinical problems. (Edité par the Year Book Publishers Chicago), 1953.
- HÜBERT A., VURDELGA M. — Contribution to etiopathogenesis of pharyngitis sicca chronica. *A. M. A. Archives or Otolaryngology*, 66, 5, 1957, pp. 533-536.
- JACOD M. — Démembrement et état actuel des paresthésies pharyngées. Le syndrome lié à l'hyperchlorhydrie gastrique momentanée. *J. F. O.R.L.*, 1-4, Mai 1952, pp. 253-261.
- JACOD M. — Paresthésies et manifestations pharyngées chez les rhumatisants goutteux. *Lyon Médical*, Juin 1952.
- LAMBLING A. — Le rôle du reflux en pathologie digestive, en particulier dans la genèse des dyskinésies et des œsophagites, des dyspepsies et des gastrites. *P. M.*, 59, 72, 1951, pp. 1496-1499.
- LANNOIS. — Maladies de l'oreille, du nez et du larynx. Collection Testut. Doin édit. Paris 1908.
- LERICHE. — De la nature des troubles trophiques dans la physiologie pathologique tissulaire. *P. M.*, 65, 1952, 48-50.
- LERICHE R. et FONTAINE R. — De quelques phénomènes observés après section des derniers rameaux communicants cervicaux et du premier dorsal. *Journal de Chirurgie*, Février 1926.
- MADURO R. — Essai de classification étiologique des pharyngites chroniques. *Revue de laryngo-oto-rhinologie*. N° 3 et 4, 1954, pp. 371-387.
- MADURO R. — Un cas de pharyngite sèche et croûteuse primitive. *Soc. Laryng. des Hôp. de Paris*, 1957.
- MARTIN H. — Trait. de la pharyngite chronique par l'association héparine lipocaïque. *J. F. O.R.L. et Chir. Maxil. Fac.* 4, 8 mai 1959, pp. 489-493.
- MONDAIN. — Les diagnostics multiples posés à l'occasion d'une pharyngite chronique. *Soc. Médico-Chir. des Hôp. libres*, 1940. In *Archives hospitalières*, 14, 1940, pp. 391.
- MONTAIGNE. — Les essais. Edition Joanaust, livre 1^{er}, chap. 21, p. 144.

- MOUNTJOY. — Réactions du nasopharynx au chaud et au froid, et à la maladie ; considérations thérapeutiques. *J. Indiana Méd. Ass.*, 37, Sept. 1944, pp. 433-446.
- MOUNIER-KUHN P. et SOULAS A. — La déglutition et ses troubles. Rapport du Congrès d'O.R.L., 1955, pp. 193-197.
- MOUNIER-KUHN P., BÉRAUD Cl., PERSILLON A. — Petit diverticule médiothoracique de l'œsophage : paresthésie pharyngée. *J. F. O.R.L.*, 1, 4 mai 1952.
- MOURE et BRINDEL. — Maladies de la gorge et du nez. Edit. Doin, Paris 1914.
- OTTOBONI A., CIURLO E. — Faringiti atrofiche e Silicosi. *Minerva O.R.L.*, 5, 1, 1955, pp. 11-14.
- PERSILLON A. — Les pharyngites chroniques. *Rale* (Lyon). Numéro spécial du bimillénaire. 1957-58, pp. 205-210.
- PORTMANN. — Paresthésies précancéreuses. *Soc. O.R.L. Paris*, 24 oct. 1951.
- SAINT-CLAIR THOMSON. — Maladies du nez et de la gorge. Cassel édit. Londres 1926, 2^e édit.
- SCARFATI. — Traitement des rhino-pharyngites chroniques. *Vie Médicale*, 38, 30 mars 1957, pp. 402-406.
- SEMERIA C. — Studio clinico e statistico ; sui processi infiammatori cronici della faringe. *Minerva O.R.L.* 1955, 5, 1, pp. 18-21.

3) Ouvrages récents traitant des pharyngites chroniques :

- BAROULINA. — Essai d'application du liquide de « gordeva » au cours d'une pharyngite granuleuse. *Vestnik O.R.L.* 1955, n° 6, pp. 43-46 (texte intégralement en russe).
- BELANDIEZ NAVARRO J. — Las faringitis cronicas y el médico général medicamenta 1957, 15, 301, pp. 72-74.
- BERVICCHI L. — Contributo clinico istologico allo studio della cosi-detta faringite atrofica dei soggetti con t b c polmonare. *Lotta contro la tubercolosi* 1957, 27, 12.
- CARRARA C. — Le faringiti atrofiche professionali e l'importanza del fattore costituzionale ; con particolare riferimento all'industria tessile. *Osp. maggiore Milano*, 45, 4, 1957, pp. 210-214.
- CASTELLO R. DE GASPERI R. — Conteggio degli adenomeri ghiandolari nelle faringite croniche atrofiche. *Minerva O.R.L.*, 6, 2, 1956, pp. 119-120.
- COATES G.M., SCHENK H.P., MILLER M.V. — *Otolaryngology* W.F. Prior company Hagerstown, 1957, vol. 4, chap. 7, pp. 52-56.
- DUMAS André. — Les pharyngites tuberculeuses primitives. *Thèse Méd.* Marseille (dactyl.), 26, 5, N° 76.

- FAIRMAN H.D. — Pharyngitis acute and chronic. *Practitioner*, 183, Déc. 1959, pp. 692-698.
- FREI E. — Zur therapie katarralischentzündunglicher Prozesse in Rachenraum und im Bereich der Luftwege mit « solgetten ». *Méd. Mschr.* 1953, 7, 8, pp. 513-515.
- HARKINS H.P. — Treatment of pharyngitis and laryngitis with an improved hydrogen peroxyde. *Eye Ear, nose, Throat. Monthly*, 1959, 38, 11, 942-944.
- HILD G. — A contribution to the rectal bismuth therapy in angina tonsillaris, pharyngitis and inflammation of the oral mucosa. *Med.* 1959, 3 octobre, n° 40, 1879-1880.
- KLEYE. — Iversal in der Behandlung von mund und Rachenkrankheiten. *Med. Klin.* 1955, 50, 44, pp. 1870-1871.
- KOZLOVA I.G. — The technique and pratical results of the Blokade of the laryngeal mucous membrane in chronic pharyngitis and chronic tonsillitis. *Vesnik O.R.L.*, 1957, N° 2, 60-68 (texte en russe, résumé en anglais).
- LEJEUNE F.E., STEVENSON E.W. — Review on the available litterature of the pharynx and pharyngeal surgery for 1955. *Laryngoscope*, 1956, 66, 11, pp. 1383-1410.
- MILLER J.B. — Infection sore thorat. *Eye. Ear. Nose Throat. Monthly*, 1957, 36, 11, pp. 676-680.
- MOSER H. — Betrachtung eines zusammen Hanges Zwischen Rachenrauminfektion und appendizitis aus dem Blickwinkel des Sana-relli phanomens. *Zeitschrift für Laryng. Rhino. Oto.*, 1957, 36, 6, pp. 362-364.
- RICCABONA A., PESCHKE W. — Ein Beitrag Zur Behandlung der chronischen pharyngitis. *Wien. Klin. Wschr.*, 1953, 65, 20, pp. 428-431.
- RIEDEL G.B. — Über die Behandlung der atrophischen Rhinopharyngitis. *Medizin. Klinik.*, 1957, 52, pp. 1803-1804.
- TAVANI E., MARIOTTI M. — Sui rapporti tra manifestazioni morbose faringee e artropatie cervicali. *Bolettino della malattie dell' orecchio, della golla, del naso*, 1957, 75, 2, pp. 100-122.
- WATSON J.M., ABDEL KERIM R. — Observations on forms of parasitie pharyngitis Known as « halzoun » in the middle east. *J. Trop. Med. Hyg.* 1956, 59, 7, pp. 147-154.
- WEI T.W. — The treatment of sore throat by internal administration of « liu shen wan ». A preliminary report. *Chim. Méd. J.*, 1956, 74, 1, pp. 94.
- YAKOVLEVA I. — The use of gramicidin ascorbate tablets. *Westnik O.R.L.*, 1959, N° 1, 117-118 (texte en russe, résumé en anglais).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — FORMES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC	19
— Formes cliniques	22
— Diagnostic différentiel	28
— Diagnostic étiologique	31
CHAPITRE II. — DE L'HEPARINE	37
— Découverte	39
— Passage dans le sang	40
— Composition chimique	41
— Extraction	42
— Propriétés physico-chimiques	44
— Actions	46
CHAPITRE III. — OBSERVATIONS	61
— Remarques préliminaires	63
— Les Observations	65
— Commentaires	77
— Essai d'explications des résultats	79
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	87



